

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le Vendredi 17 Février 2017
Par Mlle GOVAERT Marie**

**Imatinib : les débuts de la thérapie ciblée en oncologie
Bataille juridique autour de son brevet en Inde**

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur André Tartar**, Professeur de Chimie Organique, Université Lille 2.

Assesseur : **Monsieur le Professeur Eric Sergheraert**, Professeur de Droit et économie Pharmaceutique, Université de Lille 2

Membre extérieur : **Monsieur le Docteur Jacques Dufour**, Généraliste, Lille.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUx
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie Standaert
Pr. Patricia Melnyk
Dr. Christophe Bochu

Pr. Philippe Chavatte
M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À mon directeur de thèse et assesseur du jury, Monsieur le professeur Eric Sergheraert,

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que vous m'avez accordé mais aussi pour tous vos conseils et précieuses recommandations. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le professeur André Tartar, président du jury,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ma thèse, pour votre expertise ainsi que vos conseils précieux tout au long de l'élaboration de cette première partie, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

À Monsieur le docteur Jacques Dufour,

Pour l'honneur que vous me faites d'accepter de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail qui constitue le point d'orgue des mes 6 années d'étude à la faculté de pharmacie. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

Je remercie toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ma formation, que ce soit sur le plan social ou professionnel.

À ma grand-mère, Christiane ainsi qu'à mon grand-père, Roger,

Pour votre amour et votre soutien, je sais que vous auriez été fiers de moi

À mes parents et mes sœurs,

Merci pour votre soutien inconditionnel durant toutes ces années et votre amour immuable

À mes grands-parents,

Merci pour vos encouragements, votre disponibilité et votre amour qui est si cher à mes yeux

À ma famille,

Pour avoir toujours cru en moi, avoir toujours été à mes côtés et pour votre affection, merci

À mes amis de longues dates,

Votre soutien infailible fait de vous mes amis les plus chers. Merci d'avoir cru en moi et d'être continuellement présent après toutes ses années. À nos rires, nos souvenirs et futurs délires

À mes amis de la faculté,

Je garderais d'excellents souvenirs de ces années d'étude et de tous les bons moments que nous avons passés ensemble. Des rencontres, des fous-rires, autant de choses qui me rendent reconnaissante de vous avoir à mes côtés. Des amitiés qui ne sont pas près d'être finies

Sommaire

LISTE DES FIGURES	11
INTRODUCTION.....	12
PARTIE I : D'UN GENE DEFECTUEUX A UN TRAITEMENT REVOLUTIONNAIRE CONTRE LA LEUCEMIE.....	14
I. QU'EST-CE QUE LA LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE ?	14
a) <i>Quelques définitions</i>	14
b) <i>Epidémiologie en France et dans le Monde</i>	14
c) <i>Diagnostic</i>	14
d) <i>Evolution de la maladie</i>	15
e) <i>Altération chromosomique à l'origine de la LMC : le chromosome de Philadelphie</i>	15
f) <i>Zoom sur les tyrosine kinases</i>	18
II. GLIVEC OU GLEEVEC : L'ETABLISSEMENT DU PARADIGME DU CIBLAGE MOLECULAIRE DANS LE CANCER	20
a) <i>Réflexion scientifique autour de la LMC</i>	20
b) <i>Développement d'un inhibiteur BCR-ABL spécifique</i>	22
c) <i>Développement préclinique : Un projet trop beau pour être abandonné</i>	24
d) <i>Des résultats en clinique stupéfiants</i>	27
III. LUTTE CONTRE LA RESISTANCE	31
a) <i>Deux types de résistance à distinguer</i>	31
b) <i>Compréhension de ce phénomène</i>	32
c) <i>Contre-offensive : Deuxième génération d'inhibiteur</i>	33
d) <i>Des indications florissantes</i>	34
IV. D'UN MEDICAMENT ORPHELIN A UN REEL BLOCKBUSTER	35
a) <i>D'une petite population cible à un marché intéressant</i>	35
b) <i>Emergence d'une 2^{ème} génération d'inhibiteur de tyrosine kinase après échec sous Imatinib</i>	36
c) <i>Nilotinib et Dasatinib approuvés en première ligne face à l'Imatinib</i>	37
d) <i>L'expiration du brevet américain synonyme de l'arrivée des génériques</i>	38
PARTIE II : LE REGIME DES BREVETS EN INDE ET L'AFFAIRE NOVARTIS	40
I. EVOLUTION DE LA PROTECTION PAR LE BREVET EN INDE	40
a) <i>Avant 2005 : cessation des brevets</i>	40
b) <i>Après 2005 : mise en œuvre de l'accord ADPIC</i>	41
II. NOVARTIS CONTRE L'ETAT INDIEN : LE CAS DU GLIVEC	44
a) <i>Contexte</i>	44
b) <i>Octroi de droits exclusifs de commercialisation : EMR</i>	44
c) <i>Rejet de la demande : brevetabilité du Glivec</i>	45
i. Discussion sur la brevetabilité du Glivec.....	46
Raison d'être des brevets	46
Critères de brevetabilité selon les ADPIC.....	46
Interprétation de l'activité inventive : efficacité thérapeutique.....	47
d) <i>Compatibilité de la section 3(d) aux ADPICs</i>	49
e) <i>Constitutionnalité de la section 3(d)</i>	50
f) <i>Décisions ultimes</i>	50
i. Brevetabilité.....	50
ii. Compatibilité aux ADPIC et constitutionnalité	51
iii. Désordre public.....	51
III. INTERSECTION ENTRE LA SANTE PUBLIQUE ET LA PROPRIETE INTELLECTUELLE.....	52
a) <i>Principes et objectifs des ADPIC</i>	52

b) Régime de contrôle des prix	54
c) Flexibilités des ADPIC : La Déclaration de Doha.....	55
d) Droit à l'accès aux médicaments.....	56
i. La réponse de Novartis : Le GIPAP.....	57
ii. Coalition contre Novartis : conséquence de l'accès aux médicaments dans le monde.....	58
CONCLUSION.....	60
BIBLIOGRAPHIE PAR GENRE	62
BIBLIOGRAPHIE PAR ORDRE ALPHABETIQUE.....	65

Liste des Figures

FIGURE 1 : PROGRESSION DE LA LMC.	15
FIGURE 2: CARYOTYPE D'UN PATIENT PORTEUR D'UN CHROMOSOME DE PHILADELPHIE.	16
FIGURE 3: FORMATION DU CHROMOSOME	17
FIGURE 4: EXPANSION DE LA LIGNEE GRANULOCYTES DANS LA LMC.	18
FIGURE 5 : MECANISME DE PHOSPHORYLATION D'UNE TYROSINE KINASE.	19
FIGURE 6: TROMBINOSCOPE DES INTERVENANTS	22
FIGURE 7: RESUME DE L'OPTIMISATION CHIMIQUE DE L'IMATINIB A PARTIR D'UNE 2-PAP.	24
FIGURE 8: SPECIFICITE DE L'IMATINIB A LA KINASE BCR-ABL.	25
FIGURE 9 : COUTS MENSUELS MEDIANS DES MEDICAMENTS CONTRE LE CANCER AU MOMENT DE LEUR APPROBATION PAR LA FDA (1965-2015).	27
FIGURE 10: KAPLAN-MEIER ESTIMANT LE TAUX DE SURVIE SANS PROGRESSION CHEZ LES PATIENTS SOUS IMATINIB ET SOUS LA COMBINAISON INTERFERON ALPHA + CYTARABINE.	29
FIGURE 11: A : SURVIE GLOBALE DES PATIENTS LMC SOUS IMATINIB B: SURVIE GLOBALE DES PATIENTS SOUS INTERFERON VS CHIMIOOTHERAPIES	30
FIGURE 12: REPRESENTATION D'ABL COMPLEXE A L'IMATINIB ET PD180970.	34
FIGURE 13 : AUGMENTATION DU PRIX DU GLEEVEC SUR 13ANS	38
FIGURE 14 : DIFFERENCES MAJEURES AVANT ET APRES LES ADPIC	43

Introduction

La leucémie myéloïde chronique est un syndrome myéloprolifératif touchant la lignée granuleuse du sang. La translocation réciproque entre deux chromosomes 9 et 22 induits la création d'un gène de fusion BCR-ABL et la synthèse d'une protéine p210 à activité tyrosine kinase. Cette anomalie génique crée un petit chromosome 22 caractéristique de la maladie appelé chromosome de Philadelphie. Son traitement a été révolutionné par la découverte d'un inhibiteur de tyrosine kinase appelé Imatinib Glivec®. Ce dernier a fourni des résultats cliniques stupéfiants et augmente grandement l'espérance de vie des patients sous traitement. Bien qu'il soit très bien toléré, l'apparition de résistance a freiné l'engouement pour la molécule et a poussé les chercheurs à trouver une alternative aux patients étant devenus résistants ou intolérants à l'Imatinib. Les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération, Nilotinib et Dasatinib, sont donc apparus.

A l'origine Ciba-Geigy (aujourd'hui Novartis), n'avait pas breveté la première version de la molécule en Inde car à cette époque la loi de 1970 du pays ne le permettait pas. En 1995 l'Inde rejoint l'OMC et s'engage à appliquer les ADPIC d'ici 2005. Durant cette période de latence, l'office des brevets indien s'est engagé à recevoir les demandes de brevet par un système de « boîte aux lettres » à passer en revue après 2005. Cependant, lorsqu'elle a révisé sa législation sur les brevets pour se conformer à la prescription de l'Accord sur les ADPIC, l'Inde a adopté des critères spécifiques de brevetabilité en ajoutant une section 3 (d). Cette section limite le brevetage des modifications de substances pharmaceutiques déjà connues en exigeant une amélioration significative de l'efficacité pour être brevetable. Ce critère supplémentaire d'efficacité vise notamment la politique de perpétuation des brevets qui fait partie des stratégies de l'industrie pharmaceutique pour conserver son monopole.

Novartis a donc fait une demande de brevet en Inde en 1998 pour la forme bêta-cristalline du mésylate d'Imatinib. En 2006, cette demande a été rejetée par l'office Indien des brevets sous la section 3 (d) de la loi par absence d'activité inventive. Novartis fait appel et sa demande est transférée à la commission d'appel de la propriété intellectuelle (IPAB) qui rejette à son tour la demande. Entre temps, Novartis s'attaque à la compatibilité de la section 3 (d) aux ADPIC et à sa constitutionnalité. Concernant sa compatibilité, la Haute cour de Madras a jugé qu'elle n'avait pas la compétence pour statuer et a refusé de donner un jugement déclaratoire. Concernant l'inconstitutionnalité de la loi, l'affaire a été entendue par une division de la Haute Cour de Madras et a été rejetée en 2007. Novartis n'a pas poursuivi ces contestations.

Après un examen approfondi, le 1^{er} Avril 2013, la Cour Suprême de l'Inde a confirmé le rejet de la demande de brevet pour la forme cristalline bêta du mésylate d'Imatinib. Elle précise que l'efficacité stipulée dans la section 3 (d) réfère à l'efficacité thérapeutique et que la

demande de brevet de Novartis pour une version modifiée du Glivec « échoue dans les deux tests d'invention et de brevetabilité ».

Dans son verdict, la Cour Suprême de l'Inde aussi prise en compte un élément essentiel : la politique d'accès aux médicaments. La délivrance d'un tel brevet engendrerait un trouble à l'ordre public puisque son prix deviendrait prohibitif et le rendrait hors de portée pour bon nombre de patients. Il n'est pas toujours facile de trouver un équilibre entre l'accès aux médicaments et l'innovation thérapeutique. L'accord sur les ADPIC s'efforce d'établir ce juste équilibre en autorisant les membres à exclure la brevetabilité d'une invention pour protéger la santé et la vie des personnes. Malgré la réponse de Novartis à ce problème par la création d'un programme « Glivec International Patient Assistance Program (GIPAP) », les critères pour en être éligible restreignaient son accès. Il faut aussi prendre en compte que l'Inde est le premier pays exportateur mondial de médicaments génériques pour les pays en voie de développement. Cela représente une énorme part des achats des organisations internationales. L'obtention d'un brevet n'atteindrait donc pas seulement l'Inde, mais plusieurs autres pays.

Cette décision historique en Avril 2013 a été suivie et médiatisée dans le monde entier et restera comme figure d'exemple concernant la stratégie de perpétuation des brevets.

Partie I : D'un gène défectueux à un traitement révolutionnaire contre la leucémie

I. Qu'est-ce que la Leucémie Myéloïde Chronique ?

a) Quelques définitions

Le terme « leucémie » signifie qu'il s'agit d'une maladie du sang qui se caractérise notamment par une augmentation importante du nombre de leucocytes.

Le terme « myéloïde » se rapporte à la moelle osseuse, c'est-à-dire le tissu contenu dans les os où sont produites toutes les cellules du sang. Une anomalie chromosomique des cellules souches de la moelle est à l'origine de l'augmentation des leucocytes.

Le terme « chronique » signifie que la maladie s'installe progressivement et qu'elle évolue lentement dans un premier temps.¹

b) Epidémiologie en France et dans le Monde

La leucémie myéloïde chronique (LMC) fait partie des pathologies hématologiques regroupées sous le nom de « syndromes myéloprolifératifs ». C'est le syndrome le plus fréquent, représentant 15 à 20% de tous les cas de leucémie. Son incidence annuelle a été estimée à 1,5 cas pour 100 000 personnes, et sa prévalence à 1 sur 17 000.²

Bien que la LMC puisse survenir à tout âge, elle touche principalement les adultes âgés de plus de 50 ans, avec une légère prédominance masculine. Grâce à l'avancée de la recherche, cette maladie bénéficie depuis plusieurs années de nouveaux traitements.³

c) Diagnostic

Dans 40 % des cas, la découverte de la maladie se fait de manière fortuite, à l'occasion d'un examen sanguin de routine. Dans les autres cas, ce sont des indices comme une intense fatigue et une splénomégalie (augmentation du volume de la rate) qui vont conduire à la réalisation d'un examen sanguin et faire suspecter la LMC. Le diagnostic est alors confirmé par un hémogramme et un myélogramme avec mise en évidence du chromosome de Philadelphie et du gène BCR-ABL.⁴

¹ Information patient LMC Société Française d'Hématologie, Mars 2009. Le 16/09/2016

² Orphanet LMC. Mai 2007 consulté le 16/09/2016

³ Leucémie myéloïde chronique France. www.Lmc-France.fr le 16/09/2016

⁴ «Leucémie myéloïde chronique France,» 16 Mai 2016. [En ligne]. Available: www.Lmc-France.fr.

d) *Evolution de la maladie*

La maladie évolue typiquement en trois phases : une phase chronique (LMC-PC), une phase d'accélération (LMC-PA) et une phase de leucémie aiguë ou crise blastique (LMC-CB).

❖ La phase chronique :

C'est à ce stade que la maladie est diagnostiquée chez la plupart des malades avec une hyperleucocytose importante variable parfois supérieur à 100G/L. Pendant cette phase, la leucémie évolue lentement et il n'y a pas ou peu de symptômes. Il y a encore peu de blastes dans la moelle osseuse et dans le sang (inférieur 5 et 15% respectivement). Cette phase dure en moyenne quatre ans en l'absence de traitement.

❖ La phase d'accélération :

Elle correspond à une augmentation de la proportion des blastes dans le sang et dans la moelle, ainsi qu'à une élévation de la charge BCR-ABL (cellules Ph+) ou l'apparition de nouvelles anomalies chromosomiques. Des symptômes, non spécifiques, sont plus fréquents : fatigue, perte d'appétit et fièvre sans raison apparente. Si un traitement n'est pas mis en œuvre, la maladie évolue après plusieurs mois vers la phase aiguë.

❖ La crise blastique :

De chronique elle évolue vers une phase blastique caractérisée par une leucémie aiguë fatale à bref délai. Cette crise est marquée par la présence de plus de 20% de blastes dans la moelle. La moelle osseuse est envahie par les globules blancs anormaux et ne peut plus fonctionner correctement. La maladie est alors très grave.⁵

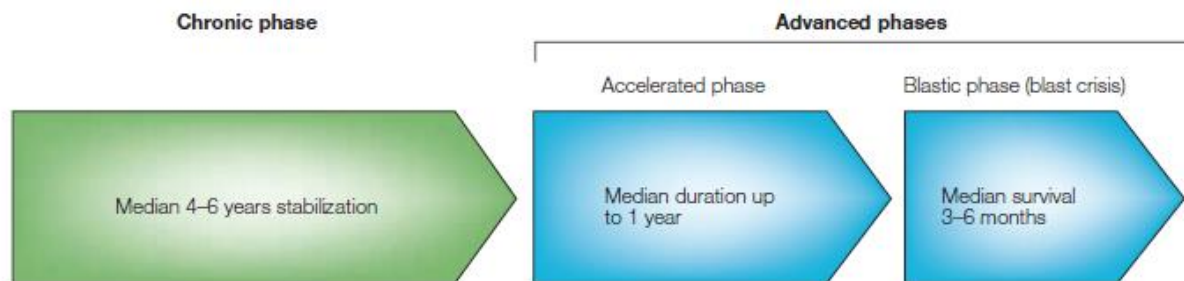


Figure 1 : Progression de la LMC. Nature Publishing Group July 2002 volume 1 p496

e) *Altération chromosomique à l'origine de la LMC : le chromosome de Philadelphie*

En 1845, John Hughes Bennett, un anatomopathologiste d'Edimbourg, étudie le cas d'un patient dans le Edinburgh Medical Journal. Ce patient présente une hypertrophie anormale de la rate, du foie et possède une hyperleucocytose. Quelques semaines après, c'est au tour de Rudolf Virchow, un médecin allemand, de signaler un cas similaire. Bien qu'on ne puisse

⁵ «Information patient LMC Société Française d'Hématologie,» Mars 2009. [En ligne].

pas le savoir avec certitude, ces deux patients représentent probablement la première description de la maladie plus tardivement appelée « Leucémie myéloïde chronique ».

Pour Rudolf Virchow, le problème se situe au niveau de la moelle osseuse, il donne à ce phénomène le nom de « leucémie », du grec leukos, « blanc ».

La découverte en 1960 par deux chercheurs américains de l'université de Philadelphie, Peter Nowell et David Hungerford, était un réel bond en avant puisqu'ils ont identifié la présence d'un petit chromosome 22 anormal qu'ils ont nommé « chromosome de Philadelphie » du nom de la ville où la découverte s'est faite. C'est la première fois qu'une anomalie chromosomique est associée de façon spécifique à une hémopathie.⁶ Le caryotype est plus souvent réalisé sur le produit d'aspiration médullaire mais parfois aussi sur le sang. Il met en évidence dans 95% des cas la présence du chromosome de Philadelphie. Le caryotype permet de quantifier le nombre de mitoses Philadelphia positives (Ph+), d'affirmer le diagnostic et d'évaluer la réponse au traitement pour assurer le suivi des patients. Il permet donc de savoir avec certitude si le patient entre ou non dans une phase de rémission cytogénétique.⁷

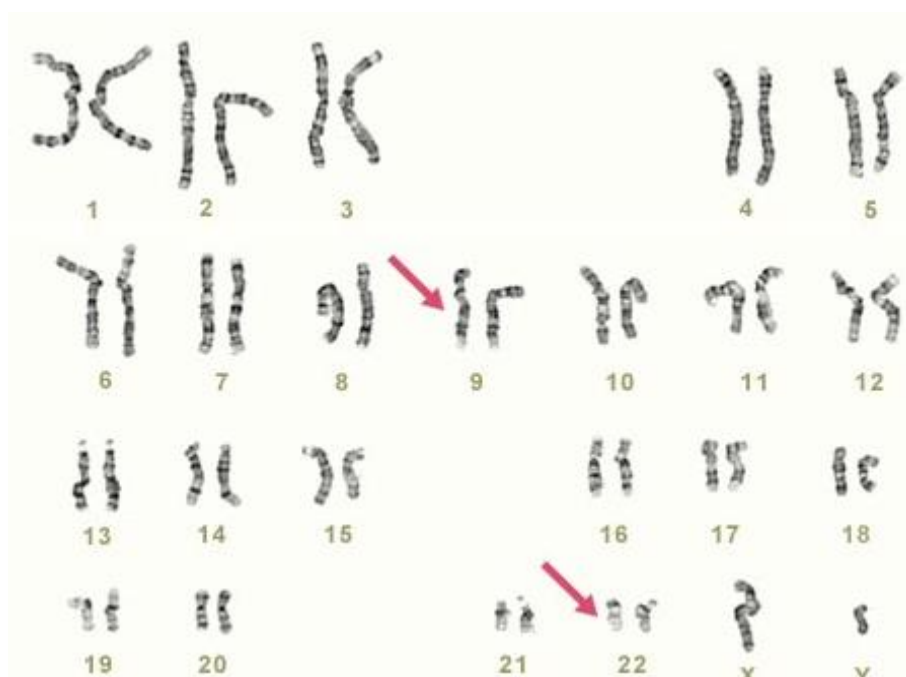


Figure 2: Caryotype d'un patient porteur d'un chromosome de Philadelphie. ⁸

⁶ M. W. Deininger, «Chronic myeloid leukemia : an historical perspective section of the publication ASH 50th anniversary reviews,» American society of hematology, p. 418, 2008.

⁷ Fi-lmc : France intergroupe de la leucémie myéloïde chronique, signes biologiques et bilans de la LMC. <http://www.lmc-cml.org/fr/> .Consulté le 25/09/2016

⁸ <http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/popupchromaber/02abweichende/mfphilahistory/01.html> consulté le 25/09/16

13 années plus tard, Janet Rowley reconnaît que ce chromosome est le produit d'une translocation, c'est-à-dire d'un échange de fragments génétiques lors de la division cellulaire, entre deux chromosomes 9(q34) et 22(q11). La formation du chromosome Philadelphie implique qu'une grande partie du bras q (bras long) du chromosome 22 est transloqué sur le bras du chromosome 9, tandis qu'une petite partie du bras long du chromosome 9 est transférée sur le chromosome 22.

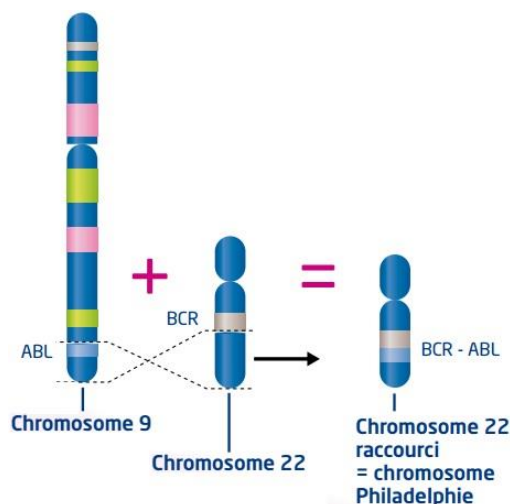


Figure 3: Formation du chromosome (philadelphie Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: update on biology and treatment. Oncology (Williston Park). 1999; 13: 169-180)

En 1980, les gènes impliqués dans cette translocation sont identifiés, sur le chromosome 9, le gène Abelson, noté « ABL 1 » et sur le chromosome 22 « BCR » pour break cluster region.⁹ Cette translocation Ph provoque la fusion de ces deux gènes BCR-ABL. Par sa fusion avec un autre gène, le proto-oncogène ABL est alors transformé en oncogène. Par conséquent un nouvel ARN messenger est produit permettant la synthèse d'une protéine de fusion p210 à activité tyrosine kinase constitutive.¹⁰ La conséquence de cette activité incontrôlée est une hyperactivité, une perte de la régulation et de la spécificité de l'activité tyrosine kinase de la portion ABL de la protéine. Cette dernière sera responsable d'un défaut d'adhésion et d'une mobilisation sanguine des progéniteurs médullaires, une protection vis-à-vis de l'apoptose des cellules myéloïdes, ainsi qu'une instabilité génomique.

Ce dérèglement de la prolifération entraîne alors une accumulation des leucocytes dans le sang.¹¹ Une partie de ces leucocytes sont anormaux ; ce sont des cellules immatures, c'est-

⁹ M. W. Deininger, «Chronic myeloid leukemia : an historical perspective section of the publication ASH 50th anniversary reviews,» American society of hematology, p. 418, 2008.

¹⁰ <http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/popupchromaber/02abweichende/mfphilainterak/01.html> le 24/09/16

¹¹ P. L. e. P. Martiat, «La leucémie myéloïde chronique,» vol. vol. 24 , pp. 420-30, 2003.

à-dire, dont le développement n'est pas terminé lorsqu'elles passent dans le sang.¹² La LMC est dite « myéloïde » car le point de départ de la maladie est la prolifération d'une cellule souche différenciée de la moelle osseuse pluripotente qui a acquis le chromosome de Philadelphie. La LMC n'est donc pas héréditaire.¹³

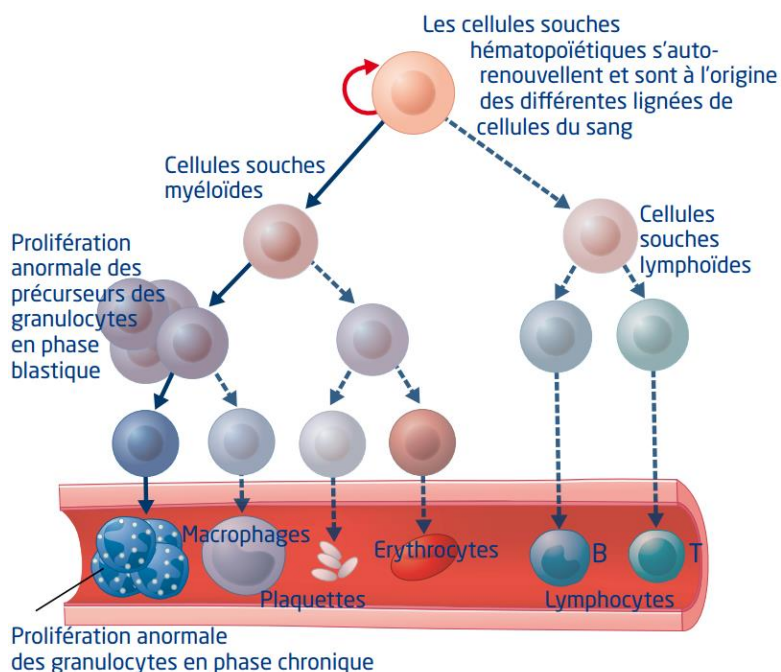


Figure 4 : Expansion de la lignée granulocytes dans la LMC. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. Nat Rev Cancer 2005 ; 5 : 172-83

f) Zoom sur les tyrosine kinases

Les kinases sont les enzymes qui catalysent le transfert d'un groupe phosphate de l'ATP à un substrat. Lorsque le substrat consiste en un ou plusieurs résidus tyrosine d'une protéine, les enzymes sont appelées: tyrosine kinases (TK). La phosphorylation de protéines par les tyrosine kinases est un mécanisme important dans la transduction du signal et la régulation de l'activité cellulaire.¹⁴

¹² Information patient LMC Société Française d'Hématologie, Mars 2009. Le 16/09/2016

¹³ InfoCancer, «Leucémie myéloïde chronique, épidémiologie,» Février 2015. Le 16/09/16

¹⁴ Paul MK, Mukhopadhyay AK. Tyrosine kinase – Role and significance in Cancer. Int J Med Sci 2004; 1(2):101-115

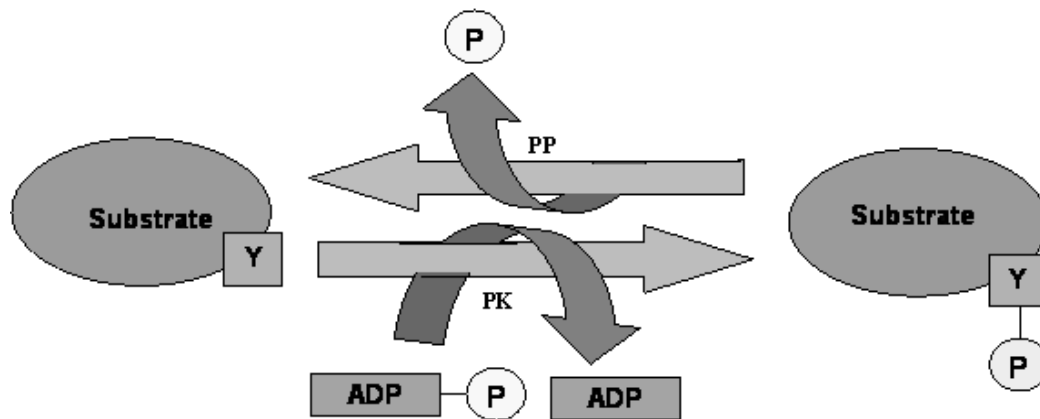


Figure 5 : Mécanisme de phosphorylation d'une tyrosine kinase. Paul MK, Mukhopadhyay AK. Tyrosine kinase – Role and significance in Cancer. *Int J Med Sci* 2004; 1(2):101-115

L'activité catalytique est localisée soit au niveau de la partie intracellulaire du récepteur tyrosine kinase (RTK) qui s'autophosphoryle lors de l'activation par le ligand, soit dans le cytoplasme au niveau interne de la membrane plasmique. Ces récepteurs tyrosine kinases sont nombreux et présentent des différences structurales sur le domaine extracellulaire si bien qu'il est possible de les inhiber spécifiquement. Par contre, le domaine catalytique, qui nous intéresse ici, est très conservé parmi les différentes familles¹⁵. Ceci induit une absence de spécificité de la part des inhibiteurs de tyrosine kinases qui entachera leur profil de tolérance.

Normalement, la phosphorylation des tyrosine kinases est étroitement contrôlée par les tyrosines phosphatases. Il existe plusieurs mécanismes qui pourraient rendre les tyrosine kinases constitutivement actives. Ceci engendre l'activation d'autres protéines de signalisation qui entravent les fonctions de régulation dans la division, la croissance et la mort cellulaire à l'origine du cancer.

Le PDGFR ou récepteur au PDGF (platelet-derived growth factor) est un récepteur à tyrosine kinase constitué de deux sous-unités PDGF-A et B. Ce récepteur de surface cellulaire joue un rôle critique dans beaucoup de cancers. Il représente donc une cible de choix pour le développement de nouvelles thérapies anticancéreuses. Ce dernier a donc fait partie des cibles visées lors du développement de l'Imatinib, qui se révélera être un inhibiteur de tyrosine kinase BCR-ABL également. C'est dans un second chapitre que nous déroulerons la naissance d'une thérapie ciblée et inhibiteur de tyrosine kinase : Imatinib GLIVEC® (aussi appelé le STI571 durant son développement).

¹⁵ Van der Geer et al. Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. *Annual Review Cell Biol.* 1994;10:251-337

II. Glivec ou Gleevec : l'établissement du paradigme du ciblage moléculaire dans le cancer

Comme nous l'avons vu précédemment, la leucémie myéloïde chronique (LMC) est attribuée à un seul événement génétique : la translocation réciproque t(9;22)(q34;q11) entre les bras longs des chromosomes 9 et 22. La translocation du proto-oncogène ABL (homologue du gène murin Abelson) du chromosome 9 sur le chromosome 22 dans la région BCR « break cluster region » engendre un réarrangement moléculaire. Ce réarrangement est à l'origine d'un gène chimérique BCR-ABL qui sera transcrit en une protéine de fusion p210 qui a une activité tyrosine kinase. P210 induit la prolifération, l'accumulation des cellules granuleuses et le passage de précurseurs granuleux vers le sang circulant.¹⁶

L'équipe du Docteur et oncologue Brian Druker, a révolutionné le traitement du cancer par le développement de la première thérapie ciblée : l'Imatinib Gleevec(USA)/Glivec(EU). Son succès a ouvert la porte au développement de thérapies ciblées pour d'autres cancers.¹⁷

a) Réflexion scientifique autour de la LMC

Après avoir obtenu son diplôme de médecin et achevant une bourse d'oncologie, le Dr Druker a travaillé comme enseignant chercheur à l'Université d'Harvard. Son travail ciblait les tyrosines kinases, une grande famille de protéines de signalisation et leur lien avec les pathologies humaines.¹⁸

Dans les années 1980, les traitements utilisés en oncologie s'appuyaient sur les caractéristiques des cellules cancéreuses : leur croissance indépendante des facteurs de croissance, et leur différenciation anarchique et incontrôlée dans l'organisme. Les premiers agents de chimiothérapie ciblent la division cellulaire des cellules cancéreuses afin de provoquer leur apoptose. Mais leur manque de spécificité provoque aussi l'apoptose des cellules saines et génère des effets indésirables sévères chez les patients leucémiques.¹⁹

L'interféron alpha était alors le traitement de première ligne chez les patients de plus de 40 ans atteints de LMC. L'interféron alpha prolonge l'espérance de vie d'un an chez 20 à 30% des patients mais est mal toléré et induit des effets indésirables majeurs très invalidants pour les patients comme des syndromes pseudo-grippaux.

La transplantation de moelle osseuse est le seul traitement curatif pour la LMC. Elle était indiquée en seconde intention chez des sujets dits « jeunes » (<40ans) ayant un donneur

¹⁶ Brian J. Druker et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med, Vol.344, No. 14. April 5, 2001

¹⁷ <http://www.hhmi.org/scientists/brian-j-druker> le 5/08/16

¹⁸ <http://www.hhmi.org/scientists/brian-j-druker> le 5/08/16

¹⁹ Evelyn Strauss. Molecularly targeted treatments for chronic myeloid leukemia. 2009 Lasker~DeBakey Clinical Medical Research Award. <http://www.laskerfoundation.org/awards/show/molecularly-targeted-treatments-for-chronic-myeloid-leukemia/> le 09/08/16

HLA compatible.²⁰ Le problème principal à cette époque était le taux de mortalité dans la première année qui était de 25 à 50%.

A partir des années 1980, grâce à la percée en biochimie et génomique, l'objet principal est de comprendre le cancer à un niveau moléculaire afin de pouvoir développer des traitements ciblés et non plus de se cantonner à des traitements basés seulement sur la chirurgie ou la chimiothérapie. Bien que la chimiothérapie soit un standard, son mode de fonctionnement exact reste toujours incompris et une toxicité importante lui est toujours associée. C'est dans cette optique que le Dr Druker commence par étudier la régulation de la croissance cellulaire.

A cette époque, la LMC était un des cancers dont on savait déjà beaucoup de choses. Le chromosome de Philadelphie existe chez chacun des patients et engendre une protéine de fusion BCR-ABL, une tyrosine kinase, constitutivement active. Le Dr Druker, décide d'axer ses travaux sur cette tyrosine kinase et réalise que l'inhibition de l'activité catalytique de cette protéine pourrait empêcher la leucémogénèse.²¹

Pour cela, il s'est basé sur plusieurs modèles in vitro et in vivo. Le proto-oncogène c-ABL est l'homologue cellulaire normale du gène v-ABL du virus de la leucémie murine d'Abelson (A-MuLV). A-MuLV est formé par la recombinaison entre le virus de la leucémie murine de Moloney (MuLV) et le gène murin Abelson c-ABL. La protéine qui en découle, p160v-ABL, est une tyrosine kinase spécifique phosphorylée in vivo et in vitro. L'activité kinase de p160v-ABL induit la transformation leucémique des fibroblastes et lymphocytes in vitro et l'induction de lymphome à cellule B in vivo. Chez la souris, l'expression de p210 induit l'équivalent de la LMC confirmant que l'onco-protéine BCR-ABL est un facteur majeur dans la physiopathologie de la LMC. D'autres études ont montré que l'activité tyrosine kinase est essentielle à la fonction de BCR-ABL. Ainsi, la présence de BCR-ABL chez la majorité des patients et l'exigence d'une activité tyrosine kinase pour sa fonction, en fait d'elle une cible particulièrement attractive pour la conception d'un inhibiteur sélectif de la kinase.²²

Bien que l'idée fût attrayante, il ne faut pas oublier le degré de scepticisme que les inhibiteurs de kinase suscitaient de par la communauté scientifique et de l'industrie pharmaceutique dans les années 1980 et 1990. Une grande partie de ce scepticisme est dû à la pensée dominante que les inhibiteurs de liaisons de l'ATP manqueraient de spécificité suffisante, notamment par l'existence d'une structure commune à l'ensemble de cette

²⁰ Brian J. Druker et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med, Vol.344, No. 14. April 5, 2001

²¹ Claudia Dreifus. Researcher Behind the Drug Gleevec: conversation with Dr Brian J Druker. NY Times. Nov.2, 2009. http://www.nytimes.com/2009/11/03/science/03conv.html?_r=0 consulté le 10/08/16

²² Brian J. Druker and Nicholas B. Lydon. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. The Journal of Clinical Investigation. January 2000. Volume 105. Number 1.

famille, pour être cliniquement utile, et engendreraient de multiples effets secondaires toxiques.²³

b) Développement d'un inhibiteur BCR-ABL spécifique

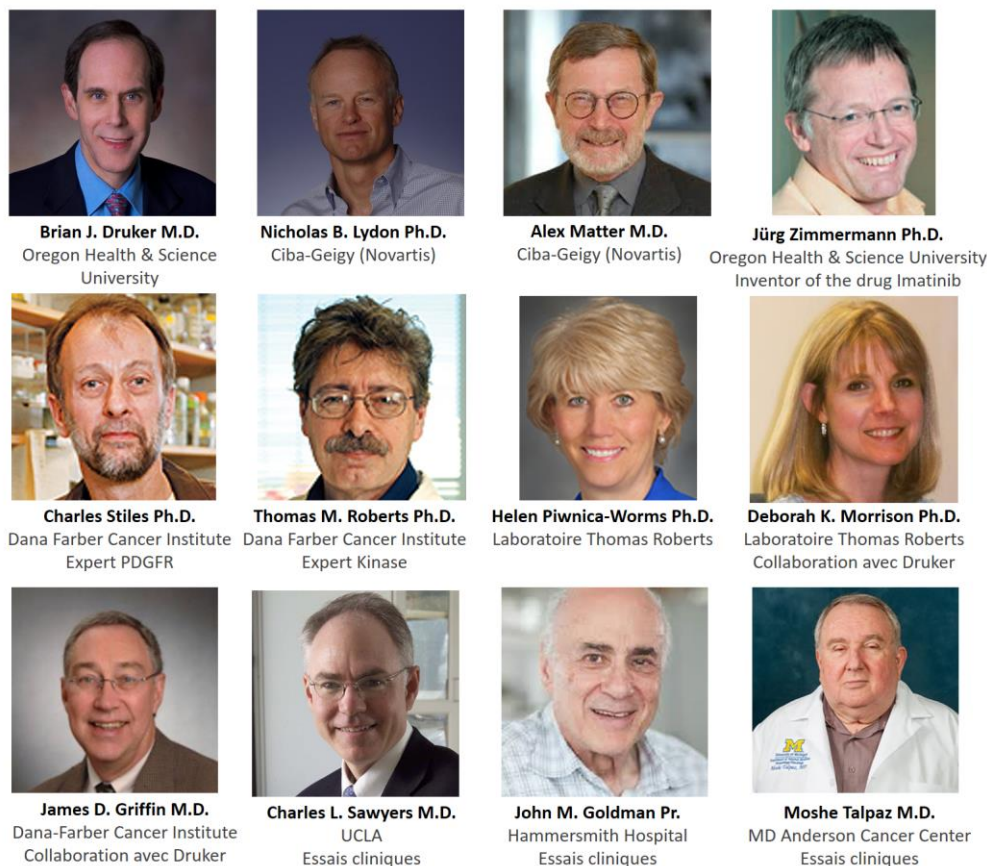


Figure 6: Trombinoscope des intervenants

Travaillant de façon indépendante, les scientifiques de Ciba-Geigy (maintenant Novartis), sous la direction de Nicholas Lydon et Alex Matter, ont lancé un programme pour développer des inhibiteurs de kinase. Pour conforter le projet, de 1987 à 1990, ils ont collaboré avec deux chercheurs du Dana Farber Cancer Institute ; le Dr Thomas Roberts, un expert en kinase, et le Dr Charles Stiles, expert du PDGFR, platelet-derived growth factor receptor, qui est une sous famille des récepteurs à tyrosine-kinase.

Pour accéder au criblage à haut débit il était nécessaire d'avoir des quantités suffisantes de kinases, un substrat qui était un peptide et un moyen de détection spécifique. Helen Piwnica-Worms, du laboratoire du Dr Roberts, a mis au point un système d'expression des kinases utilisant des baculovirus-cellules d'insectes, qui est un outil puissant et polyvalent permettant de produire en grande quantité des protéines et des complexes protéiques

²³ Brian J. Druker. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. BLOOD, 15 DECEMBER 2008 VOLUME 112, NUMBER 13

difficiles à obtenir avec d'autres systèmes biologiques. Cette technologie utilisant des baculovirus a été ensuite transférée à Ciba-Geigy. Le second réactif nécessaire est un anticorps reconnaissant spécifiquement la phosphotyrosine, 4G10, que le Dr Druker a développé avec Deborah Morrison tout en travaillant dans le laboratoire du Dr Roberts. Cet anticorps 4G10 permet en détectant spécifiquement la présence d'un groupe phosphate sur la tyrosine, de mesurer la capacité des composés chimiques à inhiber la phosphorylation par la tyrosine kinase.²⁴

En 1993, après avoir déménagé à l'Oregon Health & Science University et établi divers modèles BCR-ABL, le Dr Druker s'était fixé un seul objectif : Trouver un inhibiteur de la kinase BCR-ABL et le développer en vue d'une utilisation clinique chez les patients atteints de LMC.²⁵ Pour sa part, chez Novartis, Nicholas Lydon est intéressé par le développement de médicaments qui bloqueraient la famille des tyrosine kinases que l'on sait impliquée dans différents cancers. C'est à ce moment que Brian Druker conseille à Nicholas Lydon que la LMC est probablement le premier et le meilleur cancer dans lequel on peut valider le paradigme de l'inhibition de la kinase BCR-ABL.²⁶

Comme Nicholas Lydon avait déjà travaillé sur c-ABL, il a immédiatement reconnu l'importance d'inclure aussi la kinase en tant que cible pour les composés à optimiser. Alors que le groupe Ciba-Geigy travaille pour identifier des inhibiteurs de kinase dans différents types de cancer, le Dr Druker décide de combiner son expertise émergente sur la signalisation des tyrosines kinases avec son expérience en oncologie, et ceci afin d'établir une collaboration avec le Dr James Griffin pour travailler sur la signalisation BCR-ABL.

Avec tous les réactifs essentiels en main, le groupe du scientifique Lydon effectue un criblage à haut débit de la chimiothèque pour trouver des composés qui possèdent une activité inhibitrice de tyrosine kinase.²⁷ Les 2-phénylaminopyrimidine (2-PAP) ont rapidement été identifiés comme pharmacophore d'inhibiteurs de protéines tyrosine kinases. A partir du criblage à haut débit, un composé de cette classe est identifié. Ce composé est un inhibiteur faible de la PKCa et du PDGFR. L'activité de la série 2-PAP (Figure 7.a) pour les différentes kinases est optimisée par un talentueux chimiste, Jürg Zimmermann. Il a synthétisé les composés correspondants et analysé la relation structure activité dans l'espoir d'améliorer la

²⁴ Brian J. Druker. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. BLOOD, 15 DECEMBER 2008 VOLUME 112, NUMBER 13

²⁵ Evelyn Strauss. Molecularly targeted treatments for chronic myeloid leukemia. 2009 Lasker~DeBakey Clinical Medical Research Award. <http://www.laskerfoundation.org/awards/show/molecularly-targeted-treatments-for-chronic-myeloid-leukemia/> le 09/08/16

²⁶ Claudia Dreifus. Researcher Behind the Drug Gleevec: conversation with Dr Brian J Druker. NY Times. Nov.2, 2009. http://www.nytimes.com/2009/11/03/science/03conv.html?_r=0 consulté le 10/08/16

²⁷ Brian J. Druker. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. BLOOD, 15 DECEMBER 2008 VOLUME 112, NUMBER 13

puissance et la sélectivité des molécules. Les molécules les plus puissantes de la série possèdent également une activité inhibitrice sur ABL.²⁸

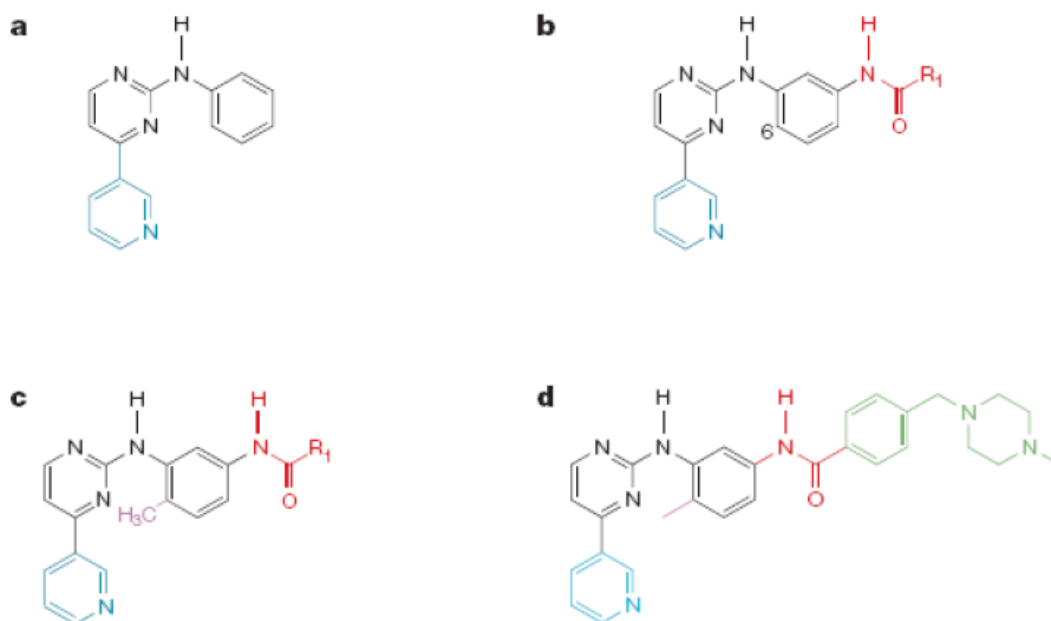


Figure 7 : Résumé de l'optimisation chimique de l'Imatinib à partir d'une 2-PAP. La structure PAP est indiquée en noire. A) l'addition d'un 3'-pyridine en bleu en position 3' sur la pyrimidine augmente l'activité cellulaire. B) Un groupe amide en rouge attaché au phényl procure une activité contre les tyrosine kinases. C) un groupe méthyl en fushia attachée au cycle diaminophényl supprime l'activité indésirable inhibitrice sur la PKC. D) L'ajout d'un N-méthyl pipérazine en vert permet d'augmenter la solubilité et la biodisponibilité orale.

c) Développement préclinique : Un projet trop beau pour être abandonné

Le Dr Lydon transmet ensuite certains de leurs meilleurs composés à Brian Druker afin qu'il puisse les tester dans ses modèles. Ces premières études de laboratoire montrent que le STI571 (qui deviendra l'Imatinib) a une activité inhibitrice in vivo contre ABL et ses dérivés activés v-ABL, BCR-ABL, et TEL-ABL. Comme indiqué précédemment, l'Imatinib avait initialement été optimisé pour inhiber le PDGFR dont l'expression est associée à l'agressivité et au pouvoir métastatique de nombreux cancers. Dans ce contexte, sa sélectivité contre un large éventail d'autres tyrosine et sérine-thréonine kinases, (à l'exception d'ABL et cKIT) constitue un avantage certain. Ils ont également démontré une puissante activité contre KIT (proto-oncogène ou CD117), avec une activité minimale contre un large éventail d'autres tyrosine et sérine-thréonine kinases, ce qui démontra que l'Imatinib avait un niveau élevé de sélectivité.²⁹

²⁸ Brian J. Druker and Nicholas B. Lydon. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. The Journal of Clinical Investigation. January 2000. Volume 105. Number 1.

²⁹ Brian J. Druker. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. BLOOD, 15 DECEMBER 2008 VOLUME 112, NUMBER 13

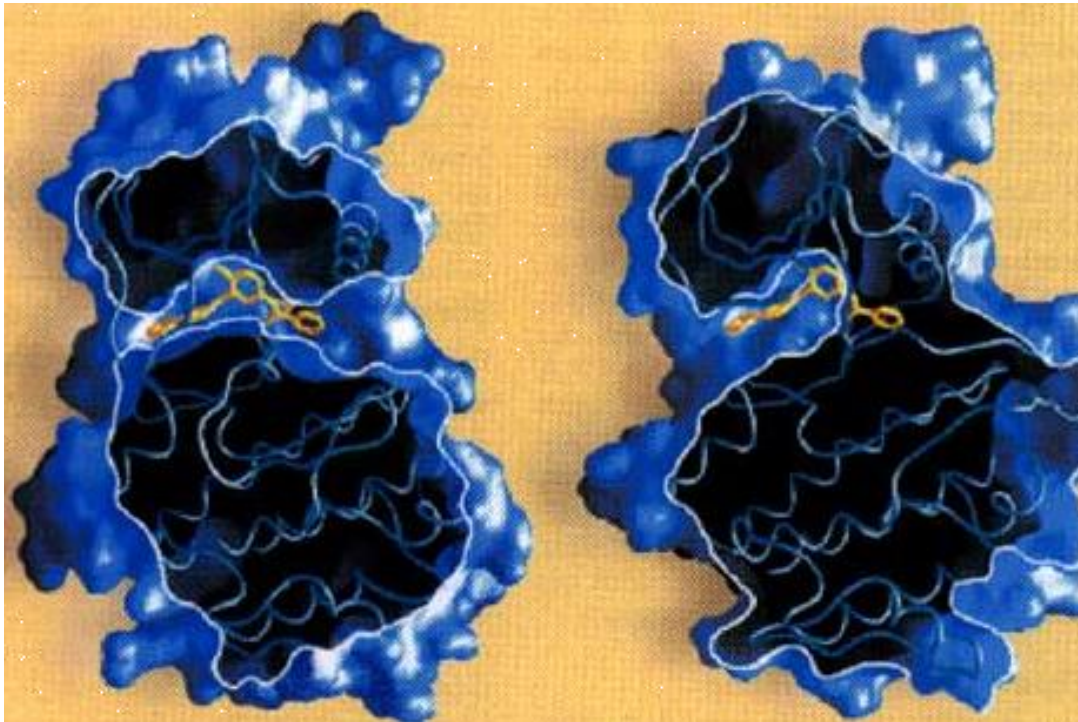


Figure 8 : Spécificité de l'Imatinib à la kinase BCR-ABL. A gauche la protéine de fusion est présentée dans sa forme inactive bloquée par l'Imatinib (jaune). A droite une tyrosine kinase semblable qui n'est pas bloquée par l'Imatinib. La thérapie est spécifique à la protéine de fusion et ne bloque pas des enzymes similaires.³⁰

Druker, effectue des tests cellulaires impliquant des cellules du sang périphérique ou de moelle osseuse provenant de patient atteints de LMC et démontre une diminution de 92% à 98% du nombre de colonies BCR-ABL positive, avec une inhibition minimale sur la formation des colonies de cellules saines. Enfin, les études précliniques chez des souris nude chez qui on a implanté une tumeur montrent un blocage continu de l'activité BCR-ABL. L'administration 3 fois par jour de l'Imatinib pendant 11 jours guérit 87 à 100% des souris traitées. L'exposition continue peut-être critique pour le succès de cet inhibiteur en tant qu'agent thérapeutique.³¹

Les résultats de ce travail ont été présentés à la réunion de l'American Society of Hematology en Décembre 1995. Plusieurs chercheurs intéressés se sont rendus à la conférence du Dr Druker durant l'ASH. Parmi ces chercheurs, trois médecins décident de s'associer au Dr Druker pour constituer une équipe et mener la première phase clinique. Cette équipe inclue Dr John Goldman du Hammersmith, Dr Charles Sawyers étudiant BCR-ABL à l'UCLA, et le Dr Moshe Talpaz, oncologue à M. D. Anderson. Tous, sauf Dr Goldman,

³⁰ Molecular biology. Cancer fighter's modus operandi revealed. Marx J.: Science 289 (5486) Sept.15; 1857-9

³¹ Brian J. Druker and Nicholas B. Lydon. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. The Journal of Clinical Investigation. January 2000. Volume 105. Number 1.

ont participé à l'étude de phase I/II comme il a été décidé de mener cette étude uniquement aux États-Unis.³²

L'étude de Phase I/II qu'ils ont conçu diffère de la norme de diverses façons. Plutôt que de mesurer seulement une réponse clinique - dans ce cas, la réduction de nombre de globules blancs dans le sang - ils décident de suivre l'activité de BCR-ABL des cellules sanguines restantes. Cela leur permet de déterminer si le médicament agit selon le mécanisme prévu - en bloquant l'activité de l'enzyme. Pour effectuer les premiers essais cliniques, ils collaborent avec Moshe Talpaz, un oncologue travaillant au MD Anderson Cancer Center.

Mais avant de pouvoir procéder à cette étude clinique, les sponsors se heurtent à plusieurs obstacles. Tout d'abord, Ciba-Geigy a fusionné avec Sandoz pour former Novartis, et Lydon a quitté l'entreprise peu de temps après pour créer une entreprise de biotechnologie.³³ De plus, chez Novartis, on pense que même si le médicament démontre son efficacité, il ne permettrait jamais un retour sur investissement étant donné le marché de taille limitée que représente la leucémie myéloïde chronique (figure 9). De plus, des préoccupations concernant la toxicité sont soulevées, bien que Druker pense qu'ils peuvent facilement être gérés en clinique. Agissant selon ces convictions et désireux d'offrir aux patients un traitement qui peut potentiellement leur sauver la vie, il fait pression sur Novartis, notamment sur Alex Matter et Elisabeth Buch-dunger, pour continuer le projet. Druker a proposé que si Novartis ne développe pas ce médicament, il accorde une licence à la compagnie de Lydon, qui elle le développera. Il y avait suffisamment d'intérêt pour que Novartis se résigne à accepter de mettre encore quelques millions de dollars dans le développement.³⁴

³² Brian J. Druker. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. BLOOD, 15 DECEMBER 2008 VOLUME 112, NUMBER 13

³³ Evelyn Strauss. Molecularly targeted treatments for chronic myeloid leukemia. 2009 Lasker~DeBakey Clinical Medical Research Award. <http://www.laskerfoundation.org/awards/show/molecularly-targeted-treatments-for-chronic-myeloid-leukemia/> le 09/08/16

³⁴ <http://aboutfacemag.com/interviews/health/dr-brian-druker-m-d/> le 08/08/16 Dr. Brian Druker, M ;D.- Hero on the hill. Sept 14.2011

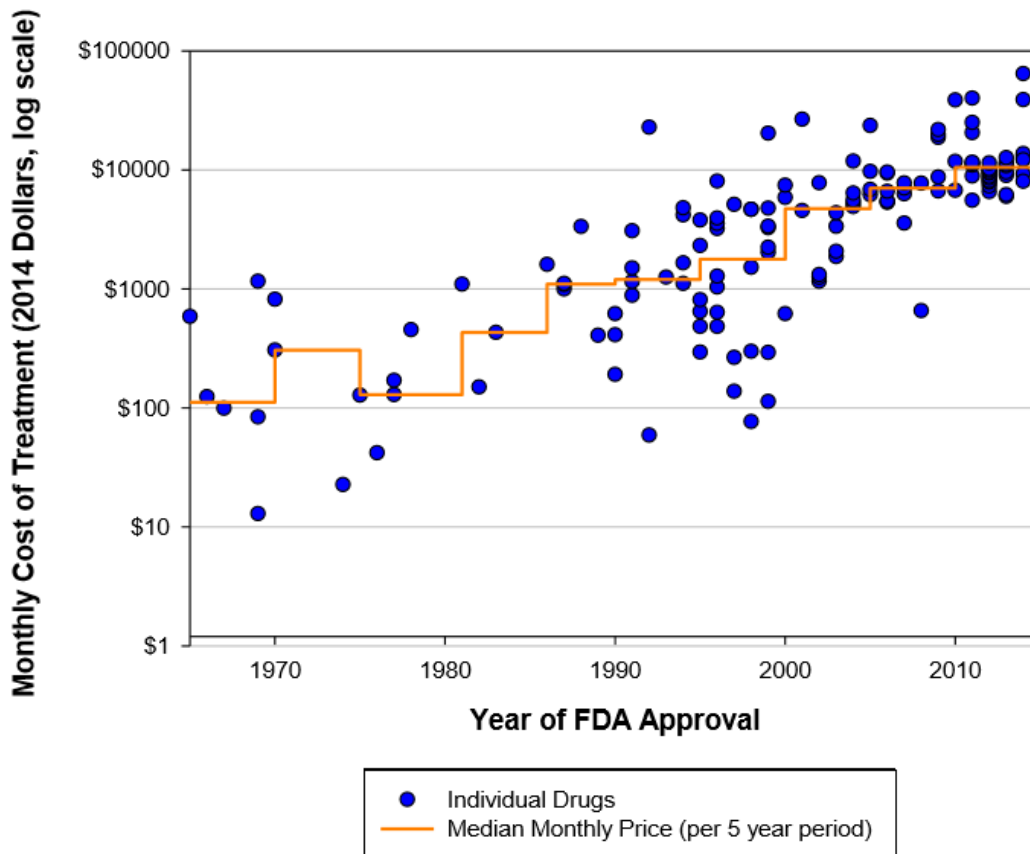


Figure 9 : Coûts mensuels médians des médicaments contre le cancer au moment de leur approbation par la FDA (1965-2015). Peter B.Bach, MD, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

d) Des résultats en clinique stupéfiants

Les scientifiques Dr Druker, Dr Sawyers et Dr Talpaz obtiennent finalement le feu vert pour commencer l'essai clinique de phase I/II en Juin 1998. Le critère primaire de cette première étude vise à évaluer la sécurité et la tolérance du Glivec chez 83 patients atteints de LMC en phase chronique n'ayant pas répondu au traitement à base d'interféron alpha ou ne pouvant pas tolérer ses effets secondaires. Le critère secondaire est l'activité anti-leucémique. Lors de cet essai en dose croissante, le STI571 (signal transduction inhibitor 571) est donné une fois par jour par voie orale à des doses allant de 25 à 1000mg par jour à part pour les doses de 800 et 1000mg qui sont données en deux fois à 400 et 500mg respectivement. Un hémogramme, afin de juger de la réponse hématologique, est fait deux fois par semaines pendant les 4 premières semaines puis, une fois par semaine pour les 4 semaines suivantes puis une fois toutes les deux semaines. Des prélèvements de moelle osseuse, afin de juger de la réponse cytogénétique, sont effectués après 8 semaines de traitement puis toute les 12 semaines.

Chaque mois, un seul patient de chacune des trois institutions commence à recevoir le médicament. Tant que les patients n'ont pas d'effets secondaires graves, une nouvelle série de trois patients reçoit une dose plus forte le mois suivant.

A une dose de 300mg ou plus, 53 des 54 patients présentent une réponse hématologique complète (c'est à dire un taux de plaquettes inférieur à 450 G/L, un taux de leucocytes inférieur à 10 G/L, un taux de basophiles inférieur à 5% ainsi qu'une normalisation du volume de la rate) à 4 semaines et seulement 1 patient a arrêté le traitement le 17^{ème} jour pour cause d'angine récurrente. Cette réponse hématologique persiste avec une médiane de 265 jours. Parmi ces 54 patients, 29 ont une réponse cytogénétique dont 17 majeures et 7 complètes. La médiane d'apparition de la réponse cytogénétique avec le STI571 est de 148 jours.

Les patients ont seulement de légers effets secondaires, le STI571 est très bien toléré. Ces résultats sont étonnants pour un médicament contre le cancer. En règle générale, les chercheurs espèrent qu'environ 10-20 % des patients répondent lors d'un essai en cancérologie ; dans cette étude, 98% ont montré des améliorations spectaculaires. La dose recommandée pour la phase II est de 400mg.³⁵

En 1999, grâce à l'essor d'internet, les patients inclus dans l'étude commencent à échanger sur le sujet. La même année, Novartis doit faire un autre choix car ils ne disposent pas d'une quantité suffisante de traitement pour entreprendre une deuxième phase à grande échelle. Cependant, avec le bouche à oreille, les patients commencent à se passer l'information et à connaître le Glivec et beaucoup d'entre eux souhaitent en profiter et être inclus dans cet essai. C'est via internet également qu'ils ont fait circuler une pétition adressée au bureau de Daniel Vasella, CEO de Novartis, lui demandant un accès plus large à l'essai et c'est de cette façon que la phase II est rapidement élargie.³⁶

La phase II rassemble 532 patients atteints de LMC en phase chronique n'ayant pas répondu au traitement à base d'interféron alpha. La dose est de 400mg par jour par voie orale. Le critère primaire est le taux de réponse cytogénétique majeure. Les critères secondaires sont le taux de réponse hématologique complète, la survie globale et le temps de progression. L'Imatinib induit une réponse cytogénétique majeure et complète chez 60% et 41% des patients respectivement. Après un suivi médian de 18 mois, 95% des patients sont en vie et la maladie est toujours en phase chronique pour 89% d'entre eux. Le traitement est bien toléré, des effets indésirables sérieux sont observés chez 6% des patients et les effets indésirables hématologiques sont gérables. Seulement 2% des patients ont arrêté le traitement à cause des effets indésirables et aucun décès lié au traitement n'est relevé.³⁷

A l'issue de cette étude de Phase II, il est décidé immédiatement d'entreprendre une étude multicentrique de phase III ouverte et randomisée nommée « IRIS » (international

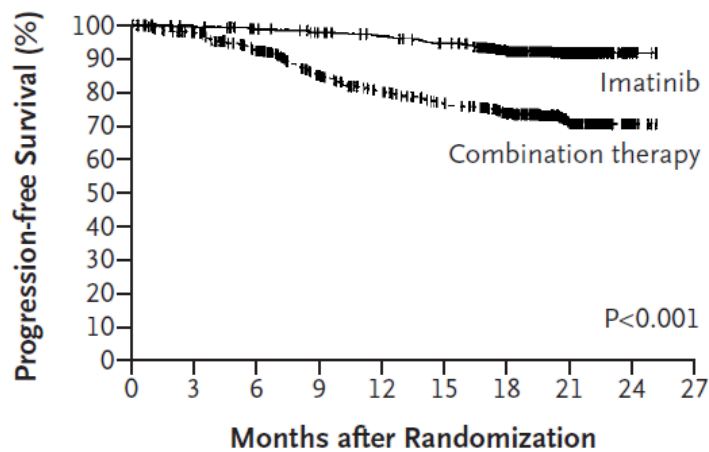
³⁵ Brian J. Druker et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med, Vol.344, No. 14. April 5, 2001

³⁶ Claudia Dreifus. Researcher Behind the Drug Gleevec: conversation with Dr Brian J Druker. NY Times. Nov.2, 2009. http://www.nytimes.com/2009/11/03/science/03conv.html?_r=0 consulté le 10/08/16

³⁷ Hagop Kantarjian et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002;346:645-52.

Randomized Study of Interferon and STI571) comparant l'Imatinib au traitement standard des patients nouvellement diagnostiqué en phase chronique de la LMC. Cette étude, conduite dans 177 hôpitaux et 16 pays, inclue 1106 patients (553 dans chaque groupe) entre juin 2000 et janvier 2001. L'Imatinib est donc comparé à l'interféron alpha + cytarabine qui, à ce moment, était connu pour être le traitement le plus efficace pour les patients nouvellement diagnostiqué n'étant pas éligible pour la transplantation de moelle osseuse. Le critère primaire de cette étude est la progression de la maladie et les critères secondaires sont le taux de réponse hématologique complète, le taux de réponse cytogénétique majeure, la sécurité et la tolérance.

A 12 mois, la maladie ne progresse pas chez 97% des patients sous Imatinib comparé à 80% des patients sous la combinaison. L'Imatinib induit une réponse hématologique complète chez 82% des patients ayant changé de bras vers l'Imatinib depuis la combinaison et induit une réponse cytogénétique majeure chez 56% des patients et complète chez 40% des patients. Ces résultats sont concordants avec ceux observés dans les études précédentes. Il faut noter qu'assez rapidement tous les patients de cette étude ont été mis sous le bras du Glivec (cross-over). En termes de réponses hématologiques et cytogénétiques, de tolérance et de probabilité de progression vers la phase accélérée ou la crise blastique, l'Imatinib est supérieur à l'interféron alpha + cytarabine en première ligne de traitement chez les patients nouvellement diagnostiqué en phase chronique de LMC.³⁸



No. of Events	
Imatinib	2 7 12 18 29 41 42 42
Combination therapy	12 38 73 94 108 119 125 125
No. at Risk	
Imatinib	543 530 518 505 487 392 162 7
Combination therapy	498 442 376 334 302 255 99 7

Figure 10 : Kaplan-Meier estimant le taux de survie sans progression chez les patients sous Imatinib et sous la combinaison interféron alpha + cytarabine. *N Engl J Med* 2003; 348:994-1004

³⁸ Stephen G. O'Brien et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348:994-1004

Dès le moment où les chercheurs ont su que le médicament fonctionne chez les patients en phase chronique, ils l'ont essayé sur ceux étant en crise blastique, c'est-à-dire, au stade terminal de la maladie. À ce moment, le Dr Druker, le Dr Sawyers et le Dr Talpaz ont vu quelque chose qu'aucun oncologue n'a vu auparavant, les patients au stade terminal de la maladie quittent l'hôpital dès la première semaine avec le Glivec. En mai 2001, moins de trois ans après le début de la première étude clinique, la Food and Drug Administration (FDA) approuve le médicament.

Cinq ans après le diagnostic, la survie globale des patients traités par Glivec est de 89%, d'après les résultats rapportés en 2006. Les statistiques comparables pour les patients d'interféron sont d'environ 60 % (voir graphique).

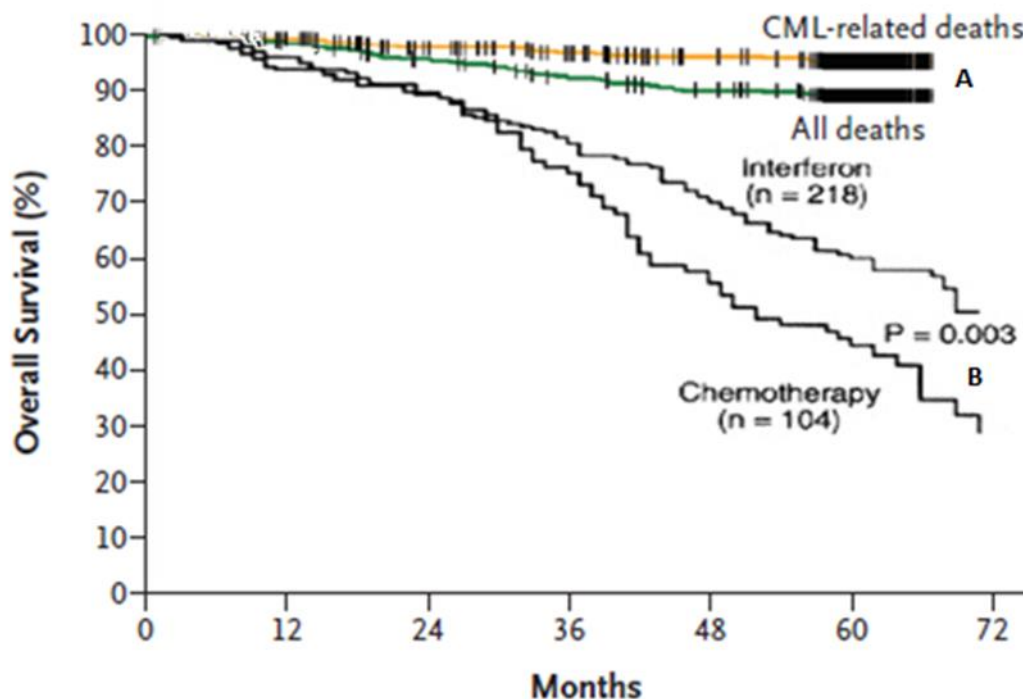


Figure 11 : A : Survie globale des patients LMC sous Imatinib. ^A From Druker BJ et al. *N Engl J Med.* (2006) 355:2408-2417. B: Survie globale des patients sous interféron vs chimiothérapies ^BFrom The Italian Cooperative Study Group On Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.*(1994) 330:820-825.

Au cours de l'étude de 2006, les scientifiques ont réalisé que le Glivec, aussi remarquable que ce soit, ne guérit pas la LMC dans le sens strict du terme. L'arrêt de l'Imatinib, résulte en une rechute, même chez les patients ayant des taux de transcrit BCR-ABL bas. Des méthodes de détection sensibles décèlent le taux de BCR-ABL contenu dans les cellules, même lorsque les tests habituels au laboratoire n'ont pas révélé le chromosome de Philadelphie. Fort

heureusement, parce que les patients tolèrent bien le médicament, ils peuvent le prendre à long terme.³⁹

Bien qu'il ne soit pas encore connu pourquoi l'Imatinib n'est pas en mesure d'éradiquer tous les clones malins, les mécanismes potentiellement impliqués comprennent le système d'efflux et d'amplification ou la mutation du gène BCR-ABL. Il est aussi possible que l'Imatinib n'inhibe pas complètement l'activité kinase de BCR-ABL ; un bas niveau d'activité permettrait aux cellules de survivre sans forcément proliférer. Les clones malins peuvent aussi persister notamment par des mécanismes indépendants de la kinase BCR-ABL.⁴⁰

III. Lutte contre la résistance

Sous traitement, la maladie peut être contrôlée et maintenue à un très faible niveau résiduel, offrant ainsi au patient une survie prolongée. Cet état de quiescence de la leucémie peut persister pendant plusieurs années. Cependant, des altérations génomiques et/ou génétiques additionnelles à l'acquisition de la t(9;22)(q34;q11) peuvent survenir et être associées à une rechute clinique et/ou à une résistance au traitement.⁴¹

Plusieurs mécanismes de résistance à STI-571 sont identifiés à partir des études in vitro de lignées de cellules LMC. Les mécanismes comprennent l'amplification ou l'expression accrue du gène BCR-ABL ou la surexpression de la protéine Pgp. À des fins cliniques, la résistance au STI571 doit être classée dans des scénarios cliniques distincts pour lesquels les mécanismes de résistance sont susceptibles d'être très différents. Il faut distinguer la résistance initiale à STI571 (à savoir, le patient ne répond pas) et la résistance due à la rechute de la maladie après une première réponse sous traitement. En outre, la résistance hématologique et cytogénétique ont besoin d'être examinées séparément, au moins jusqu'à ce qu'une meilleure compréhension soit obtenue.⁴²

a) Deux types de résistance à distinguer

Lorsque l'on est confronté à une résistance à l'Imatinib, il est important de distinguer les patients qui sont réfractaires au traitement (résistance primaire) des patients qui échappent au traitement après avoir obtenu une réponse initiale (résistance secondaire).

Une résistance primaire à l'Imatinib se définit selon les critères suivants : absence de rémission hématologique après trois mois de traitement ; absence de réponse

³⁹ Evelyn Strauss. Molecularly targeted treatments for chronic myeloid leukemia. 2009 Lasker~DeBakey Clinical Medical Research Award. <http://www.laskerfoundation.org/awards/show/molecularly-targeted-treatments-for-chronic-myeloid-leukemia/> le 09/08/16

⁴⁰ From Druker BJ et al. N Engl J Med. (2006) 355:2408-2417.

⁴¹ C.Roche-Lestienne, C.Preudhomme. Mécanismes de résistance à l'imatinib mésylate. Hématologie 2006 ; 12 (spécial 5) : 11-8

⁴² Brian J. Druker, Charles L. Sawyers, Renaud Capdeville, John M. Ford, Michele Baccarani, and John M. Goldman. Chronic Myelogenous Leukemia. American Society of Hematology. 2001

cytogénétique (plus de 95 % de cellules médullaires Ph+) après six mois d'Imatinib ; absence de réponse cytogénétique majeure (moins de 35 % de cellules médullaires Ph+) à 12 mois ; absence de réponse cytogénétique complète (RCC) au traitement à 18 mois.

Une résistance secondaire à l'Imatinib correspond à la perte des réponses acquises par la thérapie. Il peut donc s'agir de la perte de la réponse hématologique associée à une progression de la LMC ; de la perte de la RCC et/ou d'une augmentation du nombre de mitoses médullaires Ph+ ; de l'acquisition d'anomalies additionnelles au caryotype dans les clones cellulaires Ph+ ; et enfin d'une augmentation du taux de transcrits BCR-ABL de plus de 0,5 log confirmée au cours de deux examens successifs à moins d'un mois d'intervalle.

Actuellement, l'obtention d'une rémission hématologique associée à une réponse cytogénétique complète (RCC, absence de chromosome Philadelphie) et l'obtention d'une diminution de la maladie résiduelle (par quantification du taux de transcrits de fusion BCR-ABL) d'au moins 3 log par rapport au diagnostic (réponse moléculaire majeure, RMM) représentent les objectifs thérapeutiques à atteindre sous traitement.⁴³

b) Compréhension de ce phénomène

Le Dr Sawyers veut comprendre pourquoi ce phénomène de résistance apparaissait. Peut-être que les cellules leucémiques développent un mécanisme d'échappement, shuntant l'inhibition de l'activité de BCR-ABL pour se dupliquer ? Ce qui n'a rien d'étonnant du fait des nombreuses autres perturbations génétiques que possèdent les cellules au stade blastique de la maladie. En évaluant l'activité enzymatique chez les patients au cours de leur traitement, il découvre qu'un scénario différent est en jeu. Chez les patients qui ont rechuté, Glivec ne freine plus l'activité BCR-ABL : L'enzyme elle-même a mutée au cours de la thérapie.

L'analyse initiale du gène BCR-ABL révèle une altération de la séquence provoquée par le remplacement d'un acide aminé par un autre à un endroit particulier dans la protéine. John Kuriyan (Université de Californie, Berkeley) déduit la structure de l'enzyme BCR-ABL liée à Glivec utilisant la cristallographie aux rayons X (Figure 12), et l'image qu'il produit explique ce que le Dr Sawyers a observé. Le changement d'acide aminé placé dans la poche où le Glivec se lie normalement, empêche maintenant la liaison à l'enzyme.

Des études ultérieures par le Dr Sawyers et d'autres personnes ont identifié plus de 50 perturbations génétiques sur le gène de fusion BCR-ABL conférant une résistance au Glivec. Contrairement à la première mutation, ils correspondent essentiellement à des endroits autres que les points de contact entre le médicament et l'enzyme. Beaucoup de ces

⁴³ C.Roche-Lestienne, C.Preudhomme. Mécanismes de résistance à l'imatinib mésylate. Hématologie 2006 ; 12 (spécial 5) : 11-8

modifications empêchent probablement l'enzyme de garder sa forme inactive lorsqu'elle est liée au Glivec.⁴⁴

Si la présence de mutations ne suffit pas à expliquer complètement la résistance à l'Imatinib, d'autres mécanismes, indépendants de BCR-ABL, doivent intervenir seuls ou en synergie. Ces mécanismes de résistance sont probablement prépondérants chez les patients réfractaires à l'Imatinib puisque deux tiers d'entre eux ne présentent pas de mutation.⁴⁵

c) Contre-offensive : Deuxième génération d'inhibiteur

Les docteurs Druker, Lydon et Sawyers intéressés par le défaut moléculaire connu qui soutient la LMC, formulent l'idée d'aborder cette cause racine de la maladie, fabriquer un inhibiteur de kinase spécifique, et concevoir une seconde génération d'inhibiteur lorsque la résistance apparaît. Leur travail fournit un modèle qui va bien au-delà de la LMC. Maintenant, des centaines de médicaments pour le cancer qui ciblent des molécules spécifiques sont en développement et des dizaines ont été approuvées. Les docteurs Druker, Lydon et Sawyers ont fourni un traitement incroyablement réussi pour la LMC et un nouveau paradigme pour le traitement du cancer.⁴⁶

En examinant la base structurelle de la résistance à l'Imatinib, deux mécanismes principaux ont été identifiés. La première catégorie de mutations est celle aux points de contact entre la kinase ABL et l'Imatinib, comme la mutation T315I et F359V. La deuxième catégorie de mutations du domaine kinase est l'hypothèse d'avoir des effets conformationnels sur la kinase en favorisant la conformation active à laquelle l'Imatinib ne peut pas lier. La compréhension de ces mécanismes de résistance à l'Imatinib a conduit au développement rapide de nouveaux médicaments pour contourner la résistance. Les informations de la structure cristalline ont donc suggéré deux approches pour contourner la résistance.

Une approche serait de modifier la structure de l'Imatinib d'une façon telle qu'il puisse se lier plus étroitement à la kinase ABL. C'est ce qui a été accompli par les chimistes de Novartis avec le Nilotinib. Comme avec l'Imatinib, Nilotinib se lie au domaine kinase ABL dans la conformation inactive.

Une seconde approche concerne une comparaison de la structure ABL et SRC dans leurs conformations inactives. Chaque kinase a une conformation inactive unique, mais des configurations actives similaires. En 2000, Richard Jove a publié des résultats qu'un

⁴⁴ Evelyn Strauss. Molecularly targeted treatments for chronic myeloid leukemia. 2009 Lasker~DeBakey Clinical Medical Research Award. <http://www.laskerfoundation.org/awards/show/molecularly-targeted-treatments-for-chronic-myeloid-leukemia/> le 09/08/16

⁴⁵ C.Roche-Lestienne, C.Preudhomme. Mécanismes de résistance à l'imatinib mésylate. *Hématologie* 2006 ; 12 (spécial 5) : 11-8

⁴⁶ Evelyn Strauss. Molecularly targeted treatments for chronic myeloid leukemia. 2009 Lasker~DeBakey Clinical Medical Research Award. <http://www.laskerfoundation.org/awards/show/molecularly-targeted-treatments-for-chronic-myeloid-leukemia/> le 09/08/16

composé, PD180970, serait capable d'inhiber SRC et ABL. Comme l'inhibiteur est susceptible de lier la conformation active d'ABL, cet inhibiteur pourrait être capable d'inhiber les mutants résistants à l'Imatinib. Une structure cristalline d'ABL avec PD180970 du laboratoire de John Kuriyan ainsi que des études in vitro réalisées au laboratoire l'ont confirmé. Bien que PD180970 n'ait pu être formulé pour être utilisé en clinique, les scientifiques de Bristol-Myers-Squibb ont examiné le Dasatinib, initialement synthétisé comme un inhibiteur de la famille SRC. Ils ont trouvé qu'il était également un inhibiteur de la kinase ABL et significativement plus puissant que l'Imatinib. Le Dasatinib a prouvé l'inhibition dans toutes les mutations sauf T315I. Une approche similaire a été prise par les scientifiques de Wyeth pour le développement du Bosutinib.⁴⁷

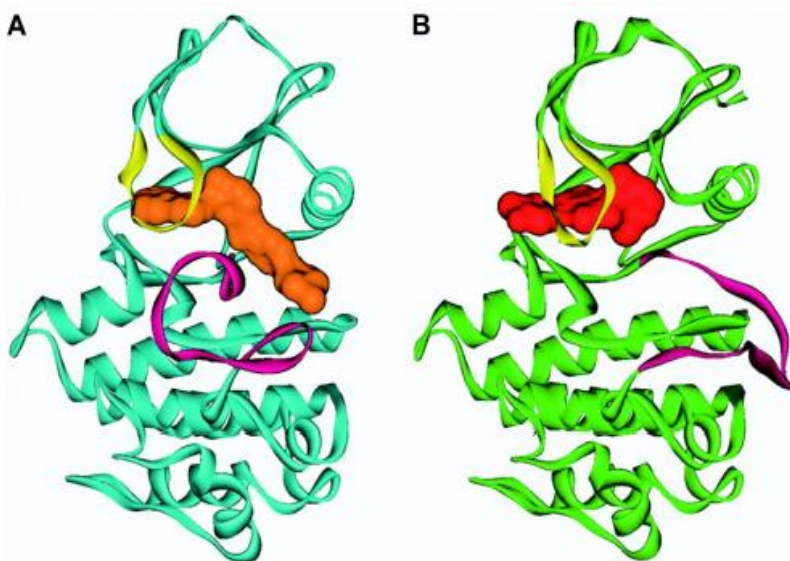


Figure 12 : Représentation d'ABL complexé à l'Imatinib et PD180970. (A) La conformation d'ABL (bleu) complexé à l'Imatinib (orange), avec la boucle d'activation (magenta) dans la conformation inactive. (B) ABL (verte) complexée avec le double inhibiteur SRC/ABL, PD180970 (rouge) avec sa boucle d'activation (magenta) sous forme active. La boucle P (jaune) se replie sur l'inhibiteur dans les deux cas. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia *Blood* 2005 105:2640-2653

d) Des indications florissantes

Novartis a ainsi terminé la phase de développement de l'Imatinib dans la moitié du temps habituel. Les autorités américaines ont été les premiers à approuver le produit, le 10 mai 2001, sous la dénomination commerciale Gleevec pour le traitement des patients ayant un stade avancé de la LMC. Vingt-quatre heures plus tard, les livraisons étaient déjà en cours dans les hôpitaux et les pharmacies autour des États-Unis.⁴⁸ En décembre 2002, basé sur les

⁴⁷ Brian J. Druker. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*, 15 december 2008 volume 112, number 13

⁴⁸ Novartis how a leader in healthcare was created out of Ciba, Geigy and Sandoz <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/novartis-history.pdf> consulté le 17/08/16

résultats de l'étude IRIS (International Randomized Study of Interferon vs STI571), la FDA l'a approuvé en tant que première ligne de traitement pour les patients ayant une LMC.⁴⁹

Glivec a permis non seulement d'aider les patients atteints de LMC, mais aussi ceux ayant d'autres maladies. Le médicament inhibe deux tyrosines kinases, en plus de BCR-ABL, permettant alors d'en faire bénéficier les patients qui souffrent de cancers dans lesquels ces autres enzymes favorisent la maladie. En particulier, Glivec fournit une thérapie efficace pour les patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et le syndrome hyperéosinophilique (SHE), causés par des formes activées de c-kit et PDGFR, respectivement. Environ 120 000 patients atteints de LMC et 28.000 patients atteints de GIST sont actuellement traités avec Glivec dans le monde entier.

A la base le Glivec venait sur le marché pour une maladie concernant une petite population d'environ 50 000 patients, répondant à la définition d'un médicament orphelin. Cette désignation est donnée lorsqu'aux USA et en Europe, la maladie touche moins de 200 000⁵⁰ personnes ou 5 patients sur 10 000⁵¹ respectivement, ou lorsque le médicament ne génère pas de retour sur investissement suffisant pour justifier son développement.

Par la suite, il a été testé pour d'autres indications et maintenant il est utilisé par plus de 200 000 patients dans le monde entier.⁵²

IV. D'un médicament orphelin à un réel blockbuster

Ciba-Geigy (maintenant Novartis), n'est pas du tout certain du marché potentiel que peut rapporter une thérapie ciblée dans la leucémie, mais sous la pression de Brian Druker, il a décidé de prendre le pari. À la fin de 2003, Glivec a été le médicament n° 2 de Novartis devenant un blockbuster de milliards de dollars.

a) D'une petite population cible à un marché intéressant

Dans son livre de 2003, Daniel Vasella, PDG de Novartis à l'époque, a exposé les considérations de prix : la petite population de patients, le prix du traitement existant et le besoin de récupérer les coûts importants de recherche et développement.

Avant l'apparition de l'Imatinib et de la deuxième génération d'inhibiteur à tyrosine kinase (Dasatinib, Nilotinib), la médiane de survie des patients était d'environ 6 ans. Par conséquent, la prévalence estimée des cas de LMC aux États-Unis était d'environ 25.000-30.000. Le succès de l'Imatinib a radicalement changé la démographie de la LMC. Bien que

⁴⁹ Susan O'Brien et al. Chronic myelogenous Leukemia Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Volume 7 Number 9. October 2009

⁵⁰ <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>

⁵¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp

⁵² Claudia Dreifus. Researcher Behind the Drug Gleevec: conversation with Dr Brian J Druker. NY Times. Nov.2, 2009. http://www.nytimes.com/2009/11/03/science/03conv.html?_r=0 consulté le 10/08/16

l'incidence annuelle reste essentiellement inchangée, la mortalité annuelle estimée, qui était d'environ 10% pour les deux premières années, et 20-25% dans les années suivantes, a été réduite à une mortalité toutes causes confondues estimée à 2% par an pour les 10 premières années de suivi.

En conséquence de ce résultat thérapeutique très favorable, la prévalence de la LMC a commencé à augmenter tous les ans. Sur la base des estimations moyennes, il a été suggéré que la prévalence plateau de la LMC (lorsque la prévalence et la mortalité s'équilibrent et qu'aucune autre accumulation significative de cas de LMC ne soit attendue) pourrait être atteinte en l'an 2040 avec 150.000-250.000 cas. L'estimation de la prévalence croissante et de la prévalence plateau de la LMC est importante pour les considérations d'ordre économique et pour la conception des futurs essais.⁵³ Tout ceci a entraîné une augmentation constante du nombre de patients vivant avec la maladie et donc, la prise du Glivec ou de ses concurrents.⁵⁴

De plus, la superposition des 7 indications orphelines de l'Imatinib pour lesquelles l'intérêt thérapeutique a été souligné, génère un marché qui, cumulé, va bien au-delà des critères de prévalence d'une maladie rare.⁵⁵

Le montant médian payé par les patients et les assureurs est resté stable pendant les quatre premières années, selon l'analyse de Dusetzina, oscillant autour de 3.200 \$ par mois (en 2014 dollars ajustés par l'inflation des produits médicaux). À partir de 2005, la hausse progressive du coût s'est mise en place, à une moyenne de 5% au-dessus de l'inflation chaque année, à 3757 \$ par mois en 2007.⁵⁶

b) Emergence d'une 2^{ème} génération d'inhibiteur de tyrosine kinase après échec sous Imatinib

En 2006, Bristol-Myers Squibb obtient l'approbation d'un médicament appelé Sprycel® ou Dasatinib, qui fonctionne de manière ciblée comme Glivec. Novartis a développé un médicament de deuxième génération, aussi, appelé Tassigna® ou Nilotinib, qui est approuvé en 2007.

En règle générale, les nouveaux médicaments entrent sur le marché au-dessus du prix du médicament existant. Ces médicaments ont initialement été approuvés pour une population moindre de patient tout en offrant un avantage clair sur le traitement existant – les patients ayant rechutés sous Glivec ont alors une autre option. Selon les données de Dusetzina, le coût médian du Glivec était de 3757 \$ par mois en 2007, comparé à 5477 \$ pour Sprycel® et

⁵³ Huang et al . Increasing CML Prevalence. Cancer. 2012 Jun 15; 118(12): 3123–3127.

⁵⁴ Claudia Dreifus. Researcher Behind the Drug Gleevec: conversation with Dr Brian J Druker. NY Times. Nov.2, 2009. http://www.nytimes.com/2009/11/03/science/03conv.html?_r=0 consulté le 10/08/16

⁵⁵ http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Ehesp/Memoires/Phisp/2012/de_saunier.pdf consulté le 18/08/16

⁵⁶ Claudia Dreifus. Researcher Behind the Drug Gleevec: conversation with Dr Brian J Druker. NY Times. Nov.2, 2009. http://www.nytimes.com/2009/11/03/science/03conv.html?_r=0 consulté le 10/08/16

6929 \$ pour Tasigna®. L'arrivée de ces deux médicaments a semblé provoquer une augmentation sur le prix de Glivec.

Selon l'analyse de Dusetzina, le montant payé par les assureurs et les patients pour le Glivec augmente juste au moment où ses concurrents sont introduits sur le marché, comme si elle tentait de rattraper son retard. En 2008, le coût médian augmente à 4063 \$ par mois.⁵⁷

c) Nilotinib et Dasatinib approuvés en première ligne face à l'Imatinib

Le coût de l'Imatinib, en 2010, était d'environ \$ 54,000 par année de traitement, alors que le coût de la deuxième génération d'inhibiteur de tyrosine kinase est environ 80.000 \$ à 90.000 \$ (voir graphique). Cette même année, ces deux médicaments ont été approuvés pour les patients nouvellement diagnostiqués en phase chronique de la LMC et sont donc devenus une concurrence directe pour le Glivec.⁵⁸

Si la deuxième génération des inhibiteurs de tyrosine kinases remplace l'Imatinib sans que leur prix ne soit modifié, comme traitement de première ligne, et si les inhibiteurs de tyrosine kinases sont considérés comme un traitement nécessaire à prendre à vie pour la plupart des patients, le coût des soins pour les patients atteints de LMC peut devenir prohibitif dans la plupart des pays émergents et même dans les pays plus développés.⁵⁹

L'année dernière, en 2015, l'Imatinib a généré 4,7 milliards de dollars⁶⁰ de revenus dans le monde entier, dont plus de la moitié venant des États-Unis.⁶¹ Quant au Nilotinib, produits de Novartis, il a atteint 1.6 milliards de dollars⁶² dans le monde tout comme le Dasatinib⁶³ de chez BMS.

⁵⁷ Carolyn Y.Johnson. Drug beats rare cancer, all pricing logic: The cost of Gleevec continued to rise even with the introduction of competitors. The Washington post. Published Mar 20, 2016. <http://www.bendbulletin.com/opinion/4117383-151/drug-beats-rare-cancer-all-pricing-logic> Consulté le 11/08/16

⁵⁸ <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-nilotinib> consulté le 18/08/16

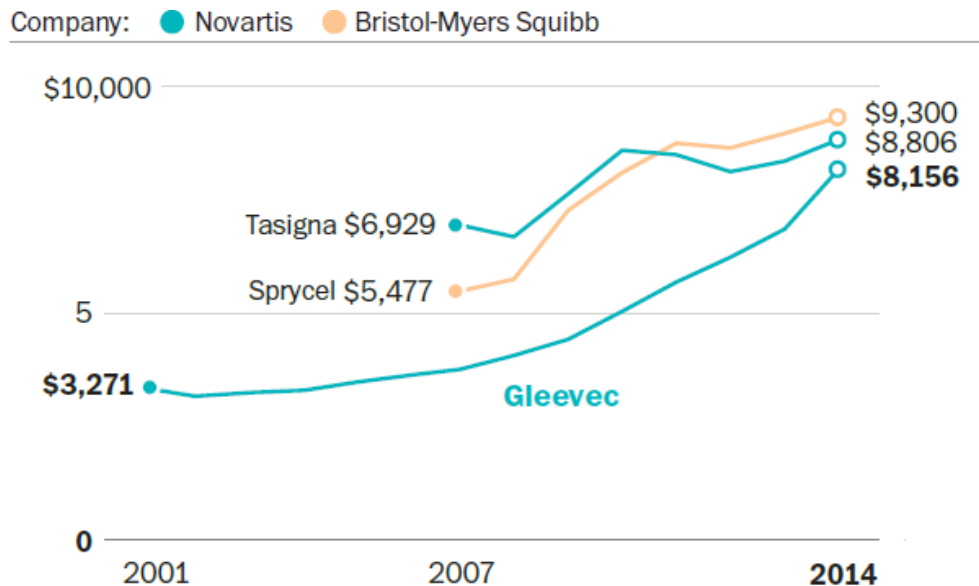
⁵⁹ Huang et al . Increasing CML Prevalence. Cancer. 2012 Jun 15; 118(12): 3123–3127.

⁶⁰ <https://www.novartis.com/investors/financial-data/product-sales> consulté le 17/08/16

⁶¹ Carolyn Y.Johnson. Drug beats rare cancer, all pricing logic: The cost of Gleevec continued to rise even with the introduction of competitors. The Washington post. Published Mar 20, 2016. <http://www.bendbulletin.com/opinion/4117383-151/drug-beats-rare-cancer-all-pricing-logic> Consulté le 11/08/16

⁶² <https://www.novartis.com/investors/financial-data/product-sales> consulté le 17/08/16

⁶³ <http://www.bms.com/ourcompany/Pages/keyfacts.aspx> consulté le 18/08/16



Note: Amounts reflect median monthly payments by patients and their private insurance plans. They do not include rebates and discounts. Amounts are adjusted for inflation to 2014 levels.

Source: Truven Health Analytics data analyzed by Stacie Dusetzina
KEVIN UHRMACHER/THE WASHINGTON POST

Figure 13 : Augmentation du prix du Gleevec sur 13ans

d) L'expiration du brevet américain synonyme de l'arrivée des génériques

Cependant, les génériques de l'Imatinib n'ont pas tardé à arriver puisque le brevet est tombé dans le domaine public courant 2015 aux USA. Un accord suite à un règlement des litiges en matière de brevets entre Novartis et Sun Pharmaceutical Industries, la première société à produire le générique de l'Imatinib pour les États-Unis, a reporté le lancement du générique de sept mois. Pour la plupart des pays membres de l'Union européenne, le brevet de Novartis expirera en 2016.⁶⁴

C'est donc pour le 1er Février 2016, que le lancement commercial de la version générique du mésylate d'Imatinib (Glivec) pour la LMC, est approuvé par la FDA. Il est disponible pour la première fois aux États-Unis par Sun Pharmaceuticals. Le brevet pour l'indication de l'Imatinib dans les GIST expirera en 2020.

Sun Pharmaceuticals étant le premier à déposer une ANDA (Abbreviated New Drug Application) pour le générique de l'Imatinib concernant la LMC, il a bénéficié des 180 jours d'exclusivité de commercialisation.⁶⁵

⁶⁴ William V. Padula, Richard A. Larson, Stacie B. Dusetzina et al. . Cost-effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Strategies for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase After Generic Entry of Imatinib in the United States. JNCI J Natl Cancer Inst, 2016, Vol. 108, No. 7

⁶⁵ <https://liferaftgroup.org/2016/02/generic-imatinib-available-in-the-us/> consulté le 18/08/16

En Janvier, Novartis estime que l'imitation bon marché allait lui coûter 3,2 milliards de dollars sur ses ventes en 2016 par rapport en 2015. Joe Jimenez, le PDG actuel de Novartis, a nommé 2016 comme « une année de transition » étant donné la perte d'un de leurs plus gros brevets.⁶⁶

Mais le dernier acte sur le prix du Glivec en Amérique a été profitable. Novartis a haussé le prix de Glivec plus rapidement au cours des dernières années - y compris une énorme augmentation de 19% entre 2013 et 2014, d'une médiane de 6841 \$ par mois à 8156 \$, selon l'analyse de Dusetzina.⁶⁷

Pour conclure, l'Imatinib représente une véritable révolution dans la prise en charge de la LMC, et bien que la résistance soit minoritaire, son étude a permis une évolution considérable des connaissances sur les mécanismes de la leucémogénèse en révélant ainsi l'aspect hétérogène de cette maladie. Cependant, reste la notion essentielle que ce traitement, bien que ciblé, ne guérit pas la LMC dans la majorité des cas. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste encore le seul moyen d'éradiquer la maladie. La caractérisation de nouvelles cibles et l'émergence de nouvelles molécules donnent cependant beaucoup d'espoir, avec le défi de vaincre la maladie résiduelle.⁶⁸

C'est dans une deuxième partie que l'on étudiera plus particulièrement la jurisprudence du Glivec en Inde concernant sa brevetabilité et toute la problématique d'accès au médicament qui en découle.

⁶⁶ <http://www.forbes.com/sites#/sites/arleneweintraub/2016/03/16/generic-gleevec-will-hurt-novartis-but-save-millions-in-health-costs/#29c806a56240>

⁶⁷ Carolyn Y. Johnson. Drug beats rare cancer, all pricing logic: The cost of Gleevec continued to rise even with the introduction of competitors. The Washington post. Published Mar 20, 2016. <http://www.bendbulletin.com/opinion/4117383-151/drug-beats-rare-cancer-all-pricing-logic> Consulté le 11/08/16

⁶⁸ C. Roche-Lestienne, C. Preudhomme. Mécanismes de résistance à l'imatinib mésylate. *Hématologie* 2006 ; 12 (spécial 5) : 11-8

Partie II : Le régime des brevets en Inde et l'affaire Novartis

La propriété intellectuelle est le lieu de singulières tensions entre la propriété exclusive et l'accessibilité aux traitements, entre le prélèvement d'une rente de monopole et la revendication d'un « droit à la santé » comme le proclame la Constitution du Brésil de 1988 ou d'un « droit à la vie » comme le clamaient en 2001 les manifestants de l'ONG sud-africaine Treatment Access Campaign : « Les droits des patients contre les droits des brevets ». La reconnaissance des brevets de produits pharmaceutiques reste une affaire assez récente dans de nombreux pays industrialisés – il faut attendre 1960 pour la France, 1968 pour l'Allemagne, et 1976 pour le Japon. Tandis que les pays européens et le Japon intégraient progressivement les médicaments dans la sphère des brevets, les pays en développement, en premier lieu le Brésil et l'Inde, connaissaient un mouvement inverse.⁶⁹

I. Evolution de la protection par le brevet en Inde

a) Avant 2005 : cessation des brevets

La loi de 1911, concernant la promulgation britannique des brevets indiens, a créé un système d'administration des brevets qui est resté en vigueur même après que l'Inde ait accédé à l'indépendance en 1947. Dès 1970, l'industrie en Inde a été dominée par des sociétés multinationales qui détenaient 68% du marché.⁷⁰ Il a été généralement estimé que le droit des brevets avait fait peu de bien aux citoyens du pays. La façon dont la loi a été conçue faisait bénéficier beaucoup plus les étrangers que les Indiens. La recherche scientifique et l'industrialisation n'ont pas du tout été promues, l'innovation et l'inventivité des Indiens ont été freinées.⁷¹ En conséquence, les prix élevés des médicaments et la faiblesse de l'industrie nationale a motivé le gouvernement procéder à un changement.

C'est en 1972 que le parlement indien a adopté la loi de 1970 sur les brevets. Cette nouvelle loi prévoyait d'exclure les brevets portant sur des produits pharmaceutiques tandis que les procédés de fabrication restaient brevetables ; « aucun brevet n'est délivré à l'égard d'une réclamation pour les substances elles-mêmes, mais les revendications des méthodes ou procédés de fabrication sont brevetables ». La loi a également réduit les années de protection par brevet de 14 ans à 7 ans à compter de la date d'application.⁷² En conséquence, le nombre de brevets accordés par an a chuté de trois quarts pendant la

⁶⁹ (Plasseraud, Yves et Savignon, François. L'Etat et l'invention : histoire des brevets. Paris, La Documentation française, 1986.261 ,pages) <https://www.cairn.info/revue-innovations-2010-2-page-109.htm>

⁷⁰ ZOOE LYNN TURRILL, *georgetown journal of international law*. Volume 44, 2013, 1556-1588 <https://www.law.georgetown.edu/academics/law-journals/gjil/recent/upload/zsx00413001555.PDF>

⁷¹ CIVIL APPEAL Nos. 2706-2716 OF 2013. The supreme court of india

⁷² ZOOE LYNN TURRILL, *georgetown journal of international law*. Volume 44, 2013, 1556-1588 <https://www.law.georgetown.edu/academics/law-journals/gjil/recent/upload/zsx00413001555.PDF>

décennie suivante, de 3.923 (dont 629 indiens et 3.294 étrangers) à 1.019 en 1980-81 (dont 349 indiens et 670 étrangers)⁷³

Les inventions pharmaceutiques étaient alors considérées comme des biens largement publics et elles étaient librement copiables. Cette exclusion de la brevetabilité était doublement justifiée par des arguments de santé publique, les médicaments étant des biens essentiels qui ne doivent pas être monopolisés, et par des arguments de politique industrielle, la copie des inventions étrangères assurera l'apprentissage des technologies pharmaceutiques et la constitution d'une industrie pharmaceutique locale et autosuffisante.⁷⁴

Ce changement a donc ouvert la voie aux entreprises pharmaceutiques indiennes pour produire des versions génériques pour un dixième du coût. Autrement dit, les sociétés pharmaceutiques locales pouvaient vendre les copies de médicaments internationaux sans violer les brevets de procédés aussi longtemps qu'ils pouvaient trouver une autre façon de synthétiser la molécule. On peut attribuer, en partie à la loi de 1970, la construction d'un marché solide pharmaceutique en Inde. C'est de cette façon que l'Inde a gagné comme surnom « La pharmacie du monde en développement ».⁷⁵

b) Après 2005 : mise en œuvre de l'accord ADPIC

L'Inde a attendu les limites de la période de transition prévue par l'accord ADPIC de l'OMC pour changer sa loi, soit en mars 2005. L'industrie indienne des génériques a utilisé pleinement cette période de 10 ans pour accumuler de nouvelles technologies, commercialiser de nombreux génériques et renforcer ses capacités de R et D.⁷⁶

Sous les ADPICs, l'Inde était tenue d'octroyer des brevets produits dès le 1er janvier 2005 lorsque la période de transition de 10 ans donnée pour les pays en développement a pris fin. L'Inde devait également commencer à examiner les demandes de brevets pharmaceutiques qui étaient déposées dans sa "boîte aux lettres" entre le 1er janvier 1995 et le 31 décembre 2004. Par conséquent, la modification de 2005 sur la loi des brevets, adoptée en ayant provoqué des débats intenses, reconnaît la brevetabilité des produits pharmaceutiques en supprimant la disposition de la loi de 1970 interdisant les brevets produits.⁷⁷

⁷³ LANJOUW, J. O., 1997, The introduction of pharmaceutical products patents in India: heartless exploitation of the poor and suffering?, Yale University, 54 p.

⁷⁴ Maurice Cassier, Marilena Correa, « Brevets de médicament, luttes pour l'accès et intérêt public au Brésil et en Inde », Innovations 2010/2 (n° 32), p. 109-127.

⁷⁵ ZOE LYNN TURRILL, georgetown journal of international law. Volume 44, 2013, 1556-1588 <https://www.law.georgetown.edu/academics/law-journals/gjil/recent/upload/zsx00413001555.PDF>

⁷⁶ Maurice Cassier, Marilena Correa, « Brevets de médicament, luttes pour l'accès et intérêt public au Brésil et en Inde », Innovations 2010/2 (n° 32), p. 109-127.

⁷⁷ A Human Rights Framework for Intellectual Property, Innovation and Access to Medicines Joo-Young Lee, Routledge, 2016 page 107-121

Lorsqu'elle a révisé sa législation sur les brevets pour se conformer à la prescription de l'Accord sur les ADPIC, l'Inde a adopté des critères spécifiques de brevetabilité pour les produits chimiques en ajoutant la section 3 (d) dans sa Loi sur les brevets. Selon cette section⁷⁸ :

La simple découverte d'une nouvelle forme d'une substance connue qui ne se traduit pas par une amélioration de l'efficacité connue de cette substance ou la simple découverte d'une propriété nouvelle, ou d'une nouvelle utilisation d'une substance connue, ou la simple utilisation d'un procédé, d'une machine ou d'un dispositif connus, à moins que cette dernière ne débouche sur un nouveau produit ou n'emploie au moins un nouveau réactif.

*Explication : Aux fins de la présente clause, les sels, esters, éthers, polymorphes, métabolites, formes pures, taille de particules, isomères, mélange d'isomères, complexes, associations ou autres dérivés d'une substance connue sont réputés être la même substance, sauf si elles diffèrent de façon significative dans les propriétés à l'égard de l'**efficacité***⁷⁹

Les pays membres de l'OMC ont des flexibilités pour façonner le degré d'invention requis pour les brevets dans leur droit interne. Afin de réduire la "perpétuation", qui tente de faire breveter des variations mineures de vieux brevets, la première clause de l'article 3 (d) limite le brevetage des modifications de substances pharmaceutiques déjà connues en exigeant une amélioration significative de l'efficacité pour être brevetable. Cette disposition n'exclut pas la brevetabilité d'innovation pharmaceutique incrémentale. Si les modifications d'une substance connue démontrent une amélioration de l'efficacité, elles peuvent être brevetables. De cette façon, la disposition tend à promouvoir l'innovation incrémentale avec une efficacité accrue, tout en empêchant la brevetabilité de simples variantes de l'invention existante.

La deuxième clause de l'article 3 (d), codifie la non-brevetabilité d'une revendication sur une « nouvelle utilisation » en l'absence de développement d'un nouveau produit. Les ADPIC exigent la délivrance de brevets sur les produits et les procédés qui sont nouveaux et impliquant une activité inventive, et une application industrielle. L'accord ADPIC ne fait aucune référence spécifique aux allégations d'utilisation médicale, laissant aux pays membres la discrétion de décider si une nouvelle utilisation médicale d'une substance existante est brevetable. Dans la compréhension de la norme de la nouveauté, les brevets produits basés sur une nouvelle utilisation manquent de nouveauté. Même si l'utilisation

⁷⁸ OMS-OMPI-OMC. Promouvoir l'accès aux technologies médicales et l'innovation : Intersections entre la santé publique, la propriété intellectuelle et le commerce
https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/trilatweb_f/ch4c_trilat_web_13_f.htm

⁷⁹ Government of India, Ministry of Law and Justice. 2005. The Patents (Amendment) Act
(http://www.patentoffice.nic.in/jpr/patent/patent_2005.pdf)

nouvelle est reconnue, l'utilisation n'a pas d'application industrielle, qui est une des exigences pour un brevet.⁸⁰

Category	Pre-TRIPS		Post-TRIPS	
	Patents Act 1970	Implications	Recent amendments	Implications
Product patents	No	Able to reverse engineer and reproduce	Yes	<i>Reverse engineering disallowed</i>
Process patents	Patent granted on a single process actually used for manufacturing	Easy to follow up with a new process	Multiple processes patentable	<i>Difficult to develop a non-infringing process</i>
Patent term	Seven years from date of filing or five years from date of grant whichever is shorter	Relatively short term	20 years from date of filing	<i>Relatively long term for monopoly rights</i>
Pre grant opposition	Yes	Allows the opportunity to object before patent granted	Yes	<i>Allows the opportunity to object before patent granted</i>
Post grant opposition	No	N/A	Yes, within 12 months of grant of a patent any person can submit/lodge a claim disputing/ objecting the patent	<i>Allows the opportunity to raise concerns after patent has been granted</i>
Compulsory licensing (CL)	After three years of grant of patent	Practically unrestricted applicability	After three years of grant of patent under specific conditions	<i>Only for domestic market supply</i>
Exports under CL	Unrestricted	For domestic or exports	Under Section 92A (1) conforming to 30 August Decision of the WTO	<i>Only under specific conditions including labelling to prevent re-export</i>

Figure 14 : Différences majeures avant et après les ADPIC⁸¹

⁸⁰ A Human Rights Framework for Intellectual Property, Innovation and Access to Medicines Joo-Young Lee, Routledge, 2016 page 107-121

II. Novartis contre l'Etat indien : le cas du Glivec

a) Contexte

Glivec est la forme bêta-cristalline du mésylate d'Imatinib fabriqué par la compagnie pharmaceutique suisse Novartis. Ce médicament rend la leucémie myéloïde chronique gérable pour de nombreux patients en contrôlant l'action cellulaire qui permet au cancer de se développer ; beaucoup le voit comme une grande avancée dans le traitement du cancer. Cependant, il ne guérit pas la maladie. En conséquence, les patients doivent prendre le Glivec pour le reste de leur vie, à moins qu'un autre traitement, induisant une guérison, ne soit découvert.

Novartis a développé le Glivec dans les années 1990 et a reçu l'approbation Food and Drug Administration pour la commercialisation aux États-Unis en mai 2001. La forme de Bêta a de nombreux avantages par rapport à la forme Alpha, y compris l'amélioration de la stabilité thermodynamique (une meilleure conservation du médicament), hygroscopicité inférieure (durée plus longue vie) et, notamment, une augmentation de 30% de la biodisponibilité (absorption dans la circulation sanguine).⁸²

Novartis a breveté pour la première fois la substance active du Glivec, le mésylate d'Imatinib, en 1993. Mais à ce moment-là, l'Inde n'accordait pas de tels brevets produits. Tout ceci change lorsque l'Inde rejoint l'Organisation Mondiale du Commerce en 1995 s'engageant à appliquer la nouvelle loi indienne sur les brevets en 2005.⁸³

Novartis revient donc à la charge le 17 juillet 1998 en déposant une nouvelle demande de brevet No. 1602/Mas/98. Au cours de la période de transition de 10 ans, l'office des brevets indiens a accepté des demandes de brevets à passer en revue après 2005, celles-ci étant reçues sous un système de « boîte aux lettres » ou « mailbox procedure ». ⁸⁴

b) Octroi de droits exclusifs de commercialisation : EMR

Novartis est devenue la première compagnie à obtenir des droits de commercialisation exclusifs (EMR) en Inde.⁸⁵ Après avoir reçu cette EMR en 2003, Novartis a immédiatement déposé une poursuite en contrefaçon contre six concurrents génériques qui produisaient le Glivec en Inde: Sun Pharmaceuticals, Cipla, Ranbaxy, Intas, Hétro, et Emcure.⁸⁶ La Haute Cour de Madras a donc émis une injonction provisoire contre ces 6 génériqueurs, les

⁸¹ Impact of TRIPS in India: An Access to Medicines Perspective. P. Malhotra. Palgrave Macmillan 2010. P86

⁸² ZOEE LYNN TURRILL, *georgetown journal of international law*. Volume 44 2013 1556-1588 <https://www.law.georgetown.edu/academics/law-journals/gjil/recent/upload/zsx00413001555.PDF>

⁸³ Global pharmaceutical markets and corporate citizenship: The case of Novartis' anti-cancer drug Glivec Stefan Ecks University of Edinburgh. Forthcoming in *BioSocieties* 3 (2008): 165-181

⁸⁴ Global pharmaceutical markets and corporate citizenship: The case of Novartis' anti-cancer drug Glivec Stefan Ecks. University of Edinburgh. Forthcoming in *BioSocieties* 3 (2008): 165-181

⁸⁵ Impact of TRIPS in India: An Access to Medicines Perspective. P. Malhotra. Palgrave Macmillan 2010. 82-91

⁸⁶ ZOEE LYNN TURRILL, *georgetown journal of international law*. Volume 44 2013 1556-1588 <https://www.law.georgetown.edu/academics/law-journals/gjil/recent/upload/zsx00413001555.PDF>

empêchant de fabriquer, vendre, distribuer, commercialiser et exporter la version générique du Glivec.⁸⁷

Cet octroi a été contesté par de nombreuses parties incluant NATCO pharma et Ranbaxy Laboratories en déposant une « opposition pré-délivrance » du brevet. Ils ont notamment avancé que le brevet avait été déposé avant la date du 01 janvier 1995 (soit avant la date où l'Inde avait rejoint l'OMC), que le Glivec n'est qu'une forme modifiée d'une substance qui existe déjà et que de ce fait le produit n'est ni brevetable, ni éligible pour obtenir des droits exclusifs de commercialisation. Le CPAA (Cancer Patient Aid Association) a aussi contesté l'octroi de droits exclusifs de commercialisation à travers une pétition déposée à la Cour suprême de l'Inde. Il argumente que l'absence de générique « low-cost » signifierait nier le droit à la vie issu de l'article 21 de la constitution de l'Inde. Le gouvernement étant responsable de ces citoyens, il doit de ce fait maintenir le contrôle des prix des médicaments vitaux.⁸⁸

Et c'est en réponse à ces oppositions que Novartis déposa un affidavit concernant la biodisponibilité de la forme bêta du mésylate d'Imatinib.⁸⁹

c) Rejet de la demande : brevetabilité du Glivec

Le 25 Janvier 2006, la demande de brevet pour le Glivec est rejetée par le contrôleur adjoint des brevets, et dessins et modèles. Il est avancé que l'invention revendiquée par l'appelant a été anticipée par la publication antérieure du brevet de Zimmermann ; que l'invention est évidente pour une personne du métier au vue de la description fournie dans le brevet de Zimmermann ; que la brevetabilité de la prétendue invention est rejetée par la section 3(d) de la loi ; et qu'aussi, le 18 juillet 1997, la date de priorité suisse, a été revendiquée à tort en tant que date de priorité pour l'Inde et par conséquent la prétendue invention a également été « prévu » dans la demande présentée initialement en Suisse.⁹⁰ En effet à cette date, l'Inde ne faisait pas partie des états contractants de la convention de Paris de 1883 et l'est devenue seulement qu'en septembre 1998, soit a posteriori.⁹¹

Novartis annonce qu'il conteste en déposant deux affaires distinctes à la haute cour de Madras en réponse à cette décision.

⁸⁷ Exclusive marketing rights — Novartis gets stay against 6 firms P.T. Jyothi Datta <http://www.thehindubusinessline.com/2004/01/25/stories/2004012501440100.htm>

⁸⁸ Impact of TRIPS in India: An Access to Medicines Perspective. P. Malhotra. Palgrave Macmillan 2010. 82-91

⁸⁹ CIVIL APPEAL Nos. 2706-2716 OF 2013. The supreme court of india

⁹⁰ CIVIL APPEAL Nos. 2706-2716 OF 2013. The supreme court of india

⁹¹ 176 parties contractantes de la convention de Paris. Traités administrés par l'OMPI http://www.wipo.int/treaties/fr/ShowResults.jsp?lang=fr&treaty_id=2 consulté le 26/07/2016

i. Discussion sur la brevetabilité du Glivec

Raison d'être des brevets

La raison d'être des brevets est de rendre attractif l'investissement dans l'innovation et d'offrir un mécanisme grâce auquel les connaissances figurant dans la demande de brevet sont accessibles à la société. Entre autres choses, l'obligation qu'ont les titulaires de brevet de divulguer leurs inventions permet à la société d'être informée des connaissances figurant dans les documents de brevet, puis de les utiliser. De nombreuses technologies médicales sont coûteuses à développer mais relativement peu coûteuses à reproduire. Dans ces conditions, il ne serait pas viable pour les entreprises d'investir dans le développement de produits et l'obtention d'autorisations si leurs concurrents étaient en mesure d'introduire immédiatement des répliques. Cela réduirait les retours attendus par l'inventeur originel et, en théorie, l'offre de nouvelles inventions.

Toutefois, l'usage du droit exclusif peut lui même contribuer à fausser le marché et entraîner une situation caractérisée par une perte d'efficacité, des prix élevés et une offre insuffisante de produits. Le système des brevets comporte divers mécanismes destinés à en prévenir et à en corriger les effets indésirables :

- ❖ Les droits conférés par les brevets ont une durée limitée de 20 ans ;
- ❖ Des exclusions de la brevetabilité, des exceptions et limitations aux droits conférés par les brevets sont autorisées afin d'assurer la cohérence avec les objectifs plus larges de la politique publique ;
- ❖ Les procédures de demande, d'examen et de délivrance des brevets, ainsi que les procédures d'opposition, d'appel et d'autres procédures de réexamen permettent aux tribunaux et autres organes de corriger les décisions erronées et d'accorder le cas échéant des réparations, afin que le système des brevets dans son ensemble fonctionne comme un instrument au service de l'intérêt public.⁹²

Critères de brevetabilité selon les ADPIC

27.1 Sous réserve des dispositions des paragraphes 2 et 3, un brevet pourra être obtenu pour toute invention, de produit ou de procédé, dans tous les domaines technologiques, à condition qu'elle soit nouvelle, qu'elle implique une activité inventive et qu'elle soit susceptible d'application industrielle⁹³

⁹² OMS-OMPI-OMC. Promouvoir l'accès aux technologies médicales et l'innovation : Intersections entre la santé publique, la propriété intellectuelle et le commerce https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/trilatweb_f/ch4c_trilat_web_13_f.htm

⁹³ Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie II, Section 5, article 27.1

Le critère de nouveauté vise à empêcher la brevetabilité d'un produit qui appartiendrait à l'art antérieur. Toutefois, l'article 27.1, ne précise pas la façon de déterminer quelles inventions sont considérées comme nouvelles, permettant ainsi aux pays membres de l'OMC d'avoir une flexibilité dans l'application de ce critère au sein de leur système national.

Le critère d'activité inventive permet « d'assurer que les droits de monopole ne sont pas octroyés au cours de l'évolution évidente, ou trop simple ou incrémentielle, dans une sphère technologique donnée ». La question est de savoir si les développements ou les départs qui ont eu lieu pour l'invention en question ne sont pas évidents pour un expert dans le domaine concerné ». « La mesure dans laquelle ça ne doit pas être évident » implique un jugement. Il peut y avoir des variations dans la façon de déterminer le niveau de « non-évidence/activité inventive » entre les membres. Le texte de l'accord sur les ADPIC laisse une flexibilité considérable aux membres pour établir le niveau de non-évidence/activité inventive requise pour les brevets au sein de leur système national de brevet.

Le troisième critère de brevetabilité a trait à l'applicabilité industrielle de l'invention. Encore une fois, l'étendue de l'obligation est sujette à interprétation et donc les membres peuvent déterminer la façon d'appliquer le critère de la possibilité d'application industrielle en vertu de leurs lois nationales sur les brevets.

L'Accord ADPIC n'établit pas le degré de chaque critère de brevetabilité qui est requis. Il est important que les membres fixent les seuils de la nouveauté, de l'activité inventive et de l'application industrielle à un niveau correct. Les brevets confèrent des droits exclusifs sur le produit breveté et ont donc pour conséquence de restreindre la concurrence et réduisant l'accès au produit. Ces coûts peuvent se justifier que lorsque les brevets sont accordés à de véritables innovations. À cet égard, il serait souhaitable aux membres d'adopter une norme stricte de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle afin de récompenser les véritables innovations et empêcher les restrictions inutiles à la concurrence. Dans une perspective de santé publique, l'application de critères rigoureux de brevetabilité peut aider à prévenir la prolifération des brevets sur des versions modifiées de façon incrémentale de médicaments, renforçant ainsi un juste équilibre entre l'incitation à l'innovation et l'accès aux médicaments existants.⁹⁴

Interprétation de l'activité inventive : efficacité thérapeutique

La question centrale est de savoir à quel moment l'adaptation ou la modification d'une première invention brevetée devient elle-même brevetable. À cet égard, il est important de juger chaque invention revendiquée dans un brevet en fonction de ses spécificités.

Certains décideurs dans le domaine de la santé estiment que l'efficacité thérapeutique devrait être un critère supplémentaire pour empêcher la perpétuation des brevets et faire

⁹⁴ A Human Rights Framework for Intellectual Property, Innovation and Access to Medicines Joo-Young Lee, Routledge, 2016 page 107-121

en sorte que la protection des innovations incrémentales ne soit accordée que si l'invention apporte suffisamment d'avantages thérapeutiques additionnels. Bien que, dans la plupart des juridictions, la valeur thérapeutique d'un produit ne soit pas en soi un critère de brevetabilité, les avantages thérapeutiques apportés par rapport à l'état antérieur de la technique peuvent être pris en compte pour déterminer le degré d'inventivité.⁹⁵

M. Grover, l'avocat apparaissant comme l'un des objecteurs de Cancer Patients Aid Association, a pris une position quelque peu rigide. Il a fait valoir que l'efficacité est une propriété pharmacodynamique, et a soutenu que, dans le domaine des produits pharmaceutiques, l'efficacité a un sens bien connu. L'efficacité est la capacité d'un médicament pour produire un effet. L'UIPAC décrit l'efficacité comme « la propriété qui permet à des médicaments de produire une réponse. Lorsque l'on compare l'efficacité des deux substances, l'efficacité décrit l'intensité relative avec laquelle les agonistes varient dans la réponse qu'ils produisent, même quand ils occupent le même nombre de récepteurs »⁹⁶.

La biodisponibilité, d'autre part, est une propriété pharmacocinétique, « indique l'étendue de la fraction à laquelle une dose de médicament atteint son site d'action ou d'un fluide biologique à partir de laquelle le médicament a accès à son site d'action »⁹⁷; ou « la mesure dans laquelle un médicament ou une autre substance devient disponible pour le tissu cible après administration »⁹⁸. Une démonstration de l'augmentation de la biodisponibilité n'est pas une démonstration de l'efficacité accrue.

La forme cristalline bêta du mésylate d'Imatinib a une biodisponibilité 30 % supérieur par rapport à l'Imatinib sous forme de base libre. La question est, est-ce qu'une meilleure biodisponibilité pourrait améliorer l'efficacité ? Si une augmentation de la biodisponibilité conduit à une amélioration de l'efficacité thérapeutique dans un cas donné, cela doit être spécifiquement revendiqué et établie par des données de recherche. Or ici ce n'est pas le cas.⁹⁹

Pour résumer ce premier litige concernant l'absence d'activité inventive du Glivec a été transféré le 4 avril 2007 à la commission d'appel de la propriété intellectuelle (IPAB), à Chennai. Dans l'ordre délivré le 26 juin 2009, l'IPAB a jugé que la forme bêta du mésylate d'Imatinib n'était pas une nouvelle substance, car la biodisponibilité n'est pas la même chose que l'efficacité thérapeutique, en notant que « l'efficacité est la capacité d'un médicament pour produire l'effet thérapeutique souhaité ». Parce que la forme bêta n'était pas plus efficace pour guérir le cancer, mais simplement plus efficace à devenir disponible pour le

⁹⁵ OMS-OMPI-OMC. Promouvoir l'accès aux technologies médicales et l'innovation : Intersections entre la santé publique, la propriété intellectuelle et le commerce https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/trilatweb_f/ch4c_trilat_web_13_f.htm

⁹⁶ IUPAC Glossaire des termes utilisés dans Medicinal Chemistry, 1998, volume CPAA 9, à la page 7

⁹⁷ Goodman and Gilman in CPAA compilation, internal page 4

⁹⁸ Medical Dictionary Dorland dans le volume B de Novartis, à la page 65

⁹⁹ CIVIL APPEAL Nos. 2706-2716 OF 2013. The supreme court of india

tissu cible après l'administration, il n'a pas été plus efficace au plan thérapeutique. Ainsi, parce qu'il n'a pas l'exigence d'efficacité, Glivec n'était pas brevetable en vertu du paragraphe 3 (d). Novartis a déposé une requête spéciale de l'autorisation d'appel du jugement de l'IPAB à la Cour suprême.¹⁰⁰

La Cour suprême émet donc son jugement sur la base des matières portées devant la Cour ; le produit visé, la forme cristalline bêta du mésylate d'Imatinib, échoue au test de la section 3 (d) de la Loi, la demande est donc rejetée.

d) Compatibilité de la section 3(d) aux ADPIC

Concernant le deuxième litige, Novartis a fait valoir que l'article 1 (1) des ADPIC exige que tous les pays membres, y compris l'Inde, doivent donner effet aux dispositions de l'Accord sur les ADPIC. La Section 3 (d) ajoute l'exigence d'une plus grande efficacité aux exigences de l'article 27. Cela signifie qu'il existe un ensemble de demandes de brevets qui seraient accordés en vertu des exigences de base de l'article 27, mais refusés en Inde en vertu du paragraphe 3 (d). Pour les entreprises demandeuses de brevet, la Section 3 (d) leur enlève les droits de monopole. Bien que l'article 27 permette aux membres de l'OMC la possibilité de fournir des exigences plus souples pour recevoir un brevet, Novartis a fait valoir qu'il ne permet pas des exigences plus strictes.¹⁰¹

Cette affaire du brevet de Novartis a mis en évidence la fonction de l'article 3 (d) exigeant un niveau d'activité inventive comme « l'une des différentes dispositions d'intérêt public adoptées dans la loi sur les brevets ». Comme l'a noté l'IPAB, déterminer le degré d'inventivité requis pour un brevet dans le droit interne est « admissible selon les ADPIC et tient compte de l'esprit de la déclaration de Doha qui donne aux États membres de l'OMC, y compris l'Inde, le droit de protéger la santé publique et, en particulier, de promouvoir l'accès aux médicaments pour tous ». ¹⁰²

La Haute Cour de Madras a conclu qu'elle n'a pas la compétence pour statuer sur le problème de conformité de la Section 3(d) aux ADPIC. Parce que les ADPIC contiennent un « mécanisme de règlement global », à savoir le système de règlement des différends de l'OMC, le tribunal a estimé que le traité était comme un contrat ordinaire et les tribunaux devraient respecter le choix de la juridiction qui y est fixé. Le tribunal a également refusé de donner un jugement déclaratoire sur la question de la conformité sur les ADPIC parce que ce ne serait pas utile pour le demandeur.

¹⁰⁰ ZOEE LYNN TURRILL, *georgetown journal of international law*. Volume 44 2013 1556-1588 <https://www.law.georgetown.edu/academics/law-journals/gjil/recent/upload/zsx00413001555.PDF>

¹⁰¹ ZOEE LYNN TURRILL, *georgetown journal of international law*. Volume 44 2013 1556-1588 <https://www.law.georgetown.edu/academics/law-journals/gjil/recent/upload/zsx00413001555.PDF>

¹⁰² *A Human Rights Framework for Intellectual Property, Innovation and Access to Medicines* Joo-Young Lee, Routledge, 2016 page 107-121

Il est inévitable que cette affaire atteigne le système de règlement des différends de l'OMC dans une certaine forme. Bien que la Suisse, pays d'origine de Novartis, semble peu certaine de porter l'affaire à l'OMC, il y a eu une prolifération de lois semblables dans d'autres nations. La Section 3 (d) et ces lois imitatrices produiront des conflits supplémentaires avec d'autres sociétés pharmaceutiques des autres pays. Il est probable qu'un jour l'un de ces conflits soit porté à l'OMC pour statuer sur cette question.¹⁰³

e) Constitutionnalité de la section 3(d)

Quant à la constitutionnalité de l'article 3(d), Novartis a fait valoir que l'article 3 (d) était arbitraire et vague en vertu de l'article 14 de la Constitution de l'Inde. De plus, les décisions prises en vertu du paragraphe 3(d) peuvent ne pas être uniforme parce qu'elles permettent au contrôleur des brevets à appliquer ses propres normes. La Cour a répondu en définissant l'efficacité, à l'aide d'un dictionnaire, comme «la capacité d'un médicament à produire l'effet thérapeutique souhaité». À la lumière de cette définition, le tribunal a jugé que le contrôleur des brevets possède l'expertise technique et de la formation pour juger la brevetabilité pour des raisons d'efficacité, et que toute décision particulière peut être contestée et modifiée si trouvée erronée.

Ainsi, la simple possession d'un pouvoir facultatif ne peut pas être un motif pour déclarer la section 3(d) inconstitutionnelle.

f) Décisions ultimes

i. Brevetabilité

L'IPAB a infirmé les conclusions du contrôleur adjoint sur les questions de l'anticipation et de l'évidence. Elle a jugé que l'invention de l'appelant satisfait aux critères de nouveauté et de la non-évidence, et en outre que, compte tenu de l'article modifié 133, l'appelant était parfaitement en droit d'obtenir le 18 juillet 1997, date à laquelle la demande de brevet a été faite en Suisse, comme la date de priorité de sa demande en Inde. L'IPAB, cependant, a jugé que la brevetabilité du produit était rejetée par l'article 3 (d) de la Loi.

Novartis a lancé un appel que la décision IPAB sur la brevetabilité à la Cour suprême de l'Inde, qui a commencé le 28 mars, 2012. Novartis et le Gouvernement de l'Inde ont été soumis à une pression intense dans toute la durée de l'instance.

Les partenaires commerciaux de l'Inde, intéressés par la force de la loi indienne sur les brevets, et les organisations d'aide médical, intéressés par la santé des patients à faible revenu qui dépendent des génériques indiens, ont exprimé des opinions fortes. L'administration Obama et le groupe de lobbying principal de l'industrie pharmaceutique, la recherche pharmaceutique et fabricants d'Amérique, se sont opposés à la section 3 (d). De

¹⁰³ ZOE LYNN TURRILL, *georgetown journal of international law*. Volume 44 2013 1556-1588 <https://www.law.georgetown.edu/academics/law-journals/gjil/recent/upload/zsx00413001555.PDF>

l'autre côté, Médecins Sans Frontières ont essayé de convaincre Novartis d'abandonner l'affaire avec une campagne internationale.

Dans le cadre de cette campagne, l'organisation a recueilli une pétition avec près d'un demi-million de signatures, dont l'ancien président de la Confédération Ruth Dreifuss, l'archevêque Desmond Tutu, les membres du Parlement européen et du Congrès américains.

Les dernières audiences ont duré douze semaines à partir du 11 septembre au début de décembre 2012. Le tribunal a rendu sa décision le 1er avril 2013, et a immédiatement reçu une attention médiatique internationale. Après un examen approfondi de l'histoire du droit des brevets en Inde et l'historique législatif de la loi de 2005, la cour d'abord conclue que la section 3 (d) était destiné à créer un « deuxième niveau de normes de qualification » pour les substances chimiques pour lutter contre « toute tentative de brevets ou d'extension répétitive de la durée du brevet pour des motifs fallacieux ». ¹⁰⁴

Le 1er avril 2013, la Cour Suprême a confirmé le rejet, par le contrôleur de brevet, du brevet pour la forme cristalline bêta mésylate d'Imatinib, précisant que l'efficacité dans la section 3 (d) est l'efficacité thérapeutique et la demande de brevet de Novartis pour une version modifiée du Glivec « échoue dans les deux tests d'invention et de la brevetabilité ». ¹⁰⁵

Le tribunal a pris soin de noter que ce fut une décision limitée de ce seul médicament, et qu'il ne tenait pas que l'article 3 (d) interdit toutes les inventions supplémentaires de substances chimiques et pharmaceutiques. Il appartiendra aux cas futurs de déterminer si en effet, de petits changements dans les produits pharmaceutiques peuvent atteindre la section 3 (d). ¹⁰⁶

ii. Compatibilité aux ADPIC et constitutionnalité

Les deux affaires concernant la section 3(d) de la Loi (sa constitutionnalité et sa compatibilité avec les ADPIC) ont finalement été entendues par une division de la Haute Cour et rejetées par le jugement et l'ordonnance en date du 6 Août 2007. L'appelant n'a pas poursuivi ces contestations plus loin. ¹⁰⁷

iii. Désordre public

À la lumière de l'observation de la Haute Cour, l'IPAB a également fait référence à la fixation du prix du médicament Glivec par l'appelant alors qu'il jouissait de l'EMR, et a conclu que la brevetabilité du produit visé serait également interdite par l'article 3 (b) de la Loi. ¹⁰⁸

¹⁰⁴ ZOOE LYNN TURRILL, *georgetown journal of international law*. Volume 44 2013 1556-1588 <https://www.law.georgetown.edu/academics/law-journals/gjil/recent/upload/zsx00413001555.PDF>

¹⁰⁵ *A Human Rights Framework for Intellectual Property, Innovation and Access to Medicines* Joo-Young Lee, Routledge, 2016 page 107-121

¹⁰⁶ CIVIL APPEAL Nos. 2706-2716 OF 2013. The supreme court of india

¹⁰⁷ CIVIL APPEAL Nos. 2706-2716 OF 2013. The supreme court of india

¹⁰⁸ CIVIL APPEAL Nos. 2706-2716 OF 2013. The supreme court of india

La troisième partie détaillera plus en profondeur ce dernier point concernant l'équilibre entre l'accès aux médicaments et propriété intellectuelle.

III. Intersection entre la santé publique et la propriété intellectuelle

Il n'est pas toujours facile de trouver un équilibre entre les intérêts à court terme, à savoir maximiser l'accès, et les intérêts à long terme, à savoir promouvoir la créativité et l'innovation. Au niveau international, c'est encore beaucoup plus difficile qu'au niveau national. Concernant les brevets pharmaceutiques, ces questions déchaînent les passions les plus vives car l'antagonisme peut être grand entre la nécessité de promouvoir la recherche et le développement de nouveaux médicaments et la nécessité d'accroître au maximum les possibilités d'accès aux médicaments existants.¹⁰⁹

L'Accord sur les ADPIC s'efforce d'établir un juste équilibre. L'article 7, intitulé "Objectifs", stipule :

7. La protection et le respect des droits de propriété intellectuelle devraient contribuer à la promotion de l'innovation technologique et au transfert et à la diffusion de la technologie, à l'avantage mutuel de ceux qui génèrent et de ceux qui utilisent des connaissances techniques et d'une manière propice au bien-être social et économique, et à assurer un équilibre de droits et d'obligations.¹¹⁰

L'Accord ne vise pas simplement à maximiser le niveau de protection de la propriété intellectuelle ; au contraire, il est le résultat d'un véritable processus de négociation centré sur la nécessité de trouver un équilibre.

La façon dont l'Inde parvient à atteindre cet équilibre entre employer des mesures d'incitations à l'innovation et promouvoir l'accès aux médicaments dans l'implémentation des normes ADPIC peut avoir un impact significatif sur la disponibilité des médicaments essentiels abordables dans les autres pays en développement, étant donné que l'Inde reste actuellement une source importante de médicaments génériques abordables pour les pays en développement.¹¹¹

a) Principes et objectifs des ADPIC

L'Accord sur les ADPIC est l'un des accords du Cycle d'Uruguay les plus controversés quant à ses conséquences sur l'accès aux médicaments. L'Accord sur les ADPIC établit, en

¹⁰⁹ https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/pharma_ato186_f.htm le 22/07/2016

¹¹⁰ Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie I, Objectifs, Article 7.

¹¹¹ A Human Rights Framework for Intellectual Property, Innovation and Access to Medicines Joo-Young Lee, Routledge, 2016 page 107-121

son article 2.1, que les dispositions substantielles de la Convention de Paris (qui établit des règles relatives aux brevets) seront applicables à tous les Membres de l'OMC. En faisant une telle référence, l'Accord oblige les États membres qui n'ont pas signé cette convention à s'y conformer, ce qui revient à une obligation expresse d'appliquer un traité sans l'avoir signé :

2.1 Pour ce qui est des Parties II, III et IV du présent accord, les Membres se conformeront aux articles premiers à 12 et à l'article 19 de la Convention de Paris (1967).¹¹²

Ainsi, il apparaît clairement que les négociations du Cycle d'Uruguay ont été largement dominées par les pays industrialisés et que les pays en développement se sont vus contraints d'accepter des engagements allant parfois à l'encontre de leur développement économique et social. Dès lors, il est urgent d'optimiser les mécanismes et libertés prévus par l'Accord pour assurer l'accès aux médicaments ainsi qu'une concurrence transparente.

Les produits pharmaceutiques ne peuvent pas être considérés comme des biens ou des produits ordinaires. Premièrement, parce que les consommateurs ne sont pas en mesure de juger la qualité des médicaments ; d'où la nécessité d'avoir un système de contrôle et de surveillance garantie par l'état même. Deuxièmement, parce que les médicaments jouent un rôle social significatif du fait de leur relation étroite avec un droit fondamental : le droit à la santé. C'est notamment pour cette raison qu'ils sont classés dans la catégorie des biens essentiels, afin qu'ils puissent être accessibles pour la majorité des gens. Le concept d'accessibilité est très important ; il signifie que les produits pharmaceutiques doivent être disponibles pour quiconque le désire, à un prix abordable.¹¹³

L'article de 8 de l'accord sur les ADPIC énonce en son premier point un objectif de santé publique qui peut être compris comme une reconnaissance expresse des mesures pouvant être adoptées pour garantir l'accessibilité :

*8.1 Les Membres pourront, lorsqu'ils élaboreront ou modifieront leurs lois et réglementations, **adopter les mesures nécessaires pour protéger la santé publique et la nutrition et pour promouvoir l'intérêt public dans des secteurs d'une importance vitale pour leur développement socio-économique et technologique, à condition que ces mesures soient compatibles avec les dispositions du présent accord.**¹¹⁴*

¹¹² Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie I, Conventions relatives à la propriété intellectuelle, Article 2.1.

¹¹³ Mondialisation et accès aux médicaments. Perspectives sur l'Accord ADPIC de l'OMC - Série "Economie de la santé et médicaments", No. 007 (Version révisée) 1999; 118 pages

¹¹⁴ Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie I, Principes, Article 8.1.

Ajouté à cela, l'article 27.2 stipule :

*27.2 Les Membres pourront exclure de la brevetabilité les inventions **dont il est nécessaire d'empêcher l'exploitation commerciale** sur leur territoire pour protéger l'ordre public ou la moralité, y compris pour protéger la santé et la vie des personnes et des animaux ou préserver les végétaux, ou pour éviter de graves atteintes à l'environnement, à condition que cette exclusion ne tienne pas uniquement au fait que l'exploitation est interdite par leur législation.*¹¹⁵

Cette disposition permet aux pays d'examiner les impacts d'une invention sur la vie humaine ou la santé comme un motif pour refuser la brevetabilité. Dans ce contexte d'équilibre entre brevetabilité et accessibilité aux médicaments, la question réelle qui est soulevée est le prix inabordable des médicaments protégés par brevet et non pas leur commercialisation en tant que telle.

Dans le cas du Glivec, c'est notamment ce qui a été revendiqué par les parties opposantes lorsque Novartis a obtenu son EMR : son prix exorbitant. Le coût du Glivec était de 120 000 roupies (2500 euros) /mois/personne tandis que les versions génériques n'étaient que de 10 000 roupies (200 euros) /mois/personne, soit 10 fois moins cher. Ce tarif rend le Glivec hors de portée pour la majorité des patients Indiens qui ne vivent qu'avec quelques euros par jour tout en ne bénéficiant d'aucune couverture sociale.

b) Régime de contrôle des prix

Il faut savoir qu'en Inde, les revenus sont bas et, à moins de 4% de la population couverte par assurance-maladie, les médicaments sont principalement payés directement par des consommateurs. En conséquence, les consommateurs en Inde sont probablement plus sensibles au prix que le sont, les consommateurs, dans les pays développés et change plus rapidement vers des thérapies alternatives moins efficaces, mais moins chères quand ils en existent ou alors, ils cessent d'en acheter totalement.

Il y a une autre considération, qui n'existait pas historiquement, mais qui prend de l'importance aujourd'hui, pouvant exercer une grande pression sur le prix qu'une compagnie détentrice de brevet choisirait de fixer dans l'Inde. De plus en plus, des prix des médicaments sur le marché des pays développés sont réglés en utilisant une référence d'évaluation globale. Pour les pays qui fixent des prix plafond, le prix d'un médicament nouvellement mis sur le marché peut être lié au prix auquel il est présenté ailleurs. Les entreprises possédant des brevets peuvent bien choisir de vendre dans l'Inde à un prix

¹¹⁵ Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie II, Section 5, Article 27.2.

sensiblement plus haut parce qu'ils ne veulent pas mettre en péril les prix qu'on leur permet sur d'autres marchés réglementés.

L'Inde a eu, et continue à avoir, un contrôle des prix sur une grande partie du marché des médicaments. Il n'y a rien dans le traité GATT (General Agreement on Tariffs and Trade) qui empêche l'Inde de continuer à employer la réglementation des prix pour protéger les consommateurs contre les prix élevés des médicaments brevetés. Cependant, un titulaire de brevet peut également simplement refuser de fournir un médicament placé sous, ce qu'il semble être, un contrôle des prix trop strict.

Puisque l'Inde a une industrie bien développée, permettre à des compagnies nationales d'obtenir les licences obligatoires pourrait être une alternative réaliste d'approvisionnement à fournir par le titulaire du brevet.¹¹⁶

L'obtention de ces licences obligatoires est prévue dans les flexibilités des ADPIC et précisé dans la Déclaration de Doha discutée ci-après.

c) Flexibilités des ADPIC : La Déclaration de Doha

La déclaration de Doha sur l'accord des ADPIC et la santé publique résulte de trois années de négociations difficiles. Adoptée le 14 novembre 2001, elle est destinée à répondre aux préoccupations concernant les conséquences possibles de l'Accord sur les ADPIC pour l'accès aux médicaments et réaffirme que les pays membres devraient être en mesure d'utiliser, dans toute la mesure, les flexibilités des ADPIC en vue de promouvoir l'accès aux médicaments pour tous.

Les flexibilités des ADPIC comprennent les normes de brevetabilité, les exceptions aux droits de brevet, les licences obligatoires et les importations parallèles. La décision ultérieure du 30 août 2003 sur la mise en œuvre du paragraphe 6 de la Déclaration de Doha (Décision de 2003) confirme à nouveau les « droits, obligations et flexibilités qu'ont les Membres en vertu des dispositions de l'Accord sur les ADPIC ».¹¹⁷

L'utilisation des flexibilités de l'ADPIC par les États a fourni un pool d'exemples d'équilibre entre la protection des intérêts des détenteurs de brevets et la promotion de l'accès aux médicaments pour tous. Au milieu des craintes post-ADPIC de la perspective de baisse de production de médicaments génériques à faible coût, l'amendement de la loi sur les brevets de 2005 en Inde, a intégré certains soutenant la promotion de l'accès aux médicaments. Entre autres choses, l'introduction de normes strictes en matière de brevetabilité en termes d'activité inventive est considérée comme utile pour aborder la question de l'extension des

¹¹⁶ LANJOUW, J. O., 1997, The introduction of pharmaceutical products patents in India: heartless exploitation of the poor and suffering?, Yale University, 54 p

¹¹⁷ Déclaration sur l'accord sur les ADPIC et la santé publique. Conférence ministérielle de l'OMC quatrième session, Doha, 9-14 novembre 2001: les ADPIC.

droits exclusifs sur les médicaments en brevetant des versions modifiées de l'invention originale¹¹⁸

La concession de licences obligatoires permet d'exploiter un brevet pendant sa durée sans le consentement du titulaire, mais avec l'autorisation des autorités nationales compétentes. Certains des motifs pour lesquels une licence obligatoire peut être accordée sont mentionnés dans l'article 5A de la Convention de Paris :

*5.A.2 Chacun des pays de l'Union aura la faculté de prendre des mesures législatives prévoyant la concession de licences obligatoires, pour prévenir les abus qui pourraient résulter de l'exercice du droit exclusif conféré par le brevet, par exemple faute d'exploitation.*¹¹⁹

Et dans l'article 31 de l'Accord sur les ADPIC :

*31.b. Un Membre pourra déroger à cette prescription dans des situations d'urgence nationale ou d'autres circonstances d'extrême urgence ou en cas d'utilisation publique à des fins non commerciales.*¹²⁰

La Déclaration de Doha sur l'Accord sur les ADPIC et la santé publique a confirmé ce qui était déjà implicite dans l'Accord, à savoir que les Membres ont la liberté de déterminer les motifs pour lesquels des licences sont accordées. Ces motifs ne se limitent donc pas aux situations d'urgence, comme on le pense parfois à tort.

d) Droit à l'accès aux médicaments

Au moins un tiers de la population mondiale n'a pas régulièrement accès aux médicaments.¹²¹ Le manque d'accès est particulièrement concentré en Afrique et en Inde. La plupart des gens ne souffrent pas seulement de mauvaise santé, mais meurent en raison du manque d'accès aux médicaments.¹²² L'accès aux médicaments est un droit humain.¹²³

¹¹⁸ A Human Rights Framework for Intellectual Property, Innovation and Access to Medicines Joo-Young Lee, Routledge, 2016 page 107-121

¹¹⁹ Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle du 20 mars 1883 révisée. Article 5.A. 2)

¹²⁰ Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie II, Section 5, Article 31.

¹²¹ The World Medicines Situation 2011 - Access to Essential Medicines as Part of the Right to Health (2011; 14 pages)

¹²² A Human Rights Framework for Intellectual Property, Innovation and Access to Medicines Joo-Young Lee, Routledge, 2016 page 107-121

¹²³ Article 25.1 of the universal declaration of human rights (UDHR) , adopted in 1948 by the General Assembly of the United Nations: "Everyone has the right to a standard of living adequate for the health of himself and of his family, including food, clothing, housing and medical care and necessary social services"

i. La réponse de Novartis : Le GIPAP

Novartis travaille dur pour se placer en tant qu'une des compagnies les plus éthiques et respectables dans le monde. En 2006, Novartis a été appelée « super sector leader » pour les soins de santé dans Dow Jones Sustainability Index (DJSI)¹²⁴ et a été rangé en tant que deuxième compagnie pharmaceutique la plus respectée du monde par Barron's, un magazine américain d'affaires. Avoir du succès et être éthique ne sont pas considérés comme des objectifs contradictoires : la devise de la société « Soigner et guérir »¹²⁵.

Conscient du problème, le laboratoire a mis en place le programme Glivec International Patient Assistance Program (GIPAP), en partenariat avec The Max foundation, une organisation américaine pour distribuer gratuitement, en Inde et dans d'autres pays d'Asie, son anticancéreux aux plus pauvres. Ce programme, l'un des plus considérables programmes d'aide aux patients jamais mis en œuvre à l'échelle mondiale, il est actif dans plus de 80 pays à revenu faible ou intermédiaire, et donne aux patients qui ne sont pas assurés, ni remboursés, ne pouvant pas se payer le traitement et vivant dans un pays ayant des capacités de remboursement restreintes.¹²⁶ Novartis a fourni le Glivec à « 99% » des patients diagnostiqués avec une leucémie myéloïde chronique (LMC) ou des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST): environ 6.700 patients Indiens ont été inscrits dans GIPAP en décembre 2006.¹²⁷

Les conditions pour obtenir l'accès au GIPAP en Inde sont que le diagnostic de cancer doit être confirmé par un docteur et que le patient prouve son incapacité à payer le Glivec. Les critères pour ceci sont qu'un patient gagne moins que 336 000 roupies par mois et ne soit pas remboursé par son employeur, par une assurance maladie, ou par d'autres sources.¹²⁸ Ce dernier point suscite polémique, car la plupart des salaires bas dans les secteurs publics et privés en Inde sont couverts par des plans tels que le plan d'assurance d'État des employés (ESIS). Ils pourraient être non éligibles au GIPAP s'ils sont couverts et bien que ce soit une forme d'assurance maladie, ces fonds d'état ne payeront jamais un médicament cher comme le Glivec.¹²⁹

Mis à part, les plans d'accès aux médicaments comme le GIPAP sont susceptibles de se développer à l'avenir et pourraient être une solution pour maintenir cet équilibre entre

¹²⁴ Les indices du Dow Jones Sustainability World Index récompensent à travers le monde les entreprises les plus performantes selon des critères économiques, environnementaux et sociaux.

¹²⁵ Global pharmaceutical markets and corporate citizenship: The case of Novartis' anti-cancer drug Glivec. Stefan Ecks University of Edinburgh. Forthcoming in *BioSocieties* 3 (2008): 165-181

¹²⁶ <https://themaxfoundation.org/GIPAP>

¹²⁷ Global pharmaceutical markets and corporate citizenship: The case of Novartis' anti-cancer drug Glivec. Stefan Ecks University of Edinburgh. Forthcoming in *BioSocieties* 3 (2008): 165-181

¹²⁸ Division Bench of Madras HC directs Novartis to amend GIPAP conditions in public interest. Feroz Ali, Chennai

Monday, December 27, 2004.

¹²⁹ Pricing cancer drugs. P A Francis. April 20, 2005

propriété intellectuelle et accès aux médicaments. On peut aussi s'attendre à ce qu'ils deviennent des facteurs importants dans les pays en voie de développement.

ii. Coalition contre Novartis : conséquence de l'accès aux médicaments dans le monde

Au-delà du Glivec, c'est toute la question de l'accès aux soins des plus pauvres grâce aux génériques qui est en jeu. Des organisations non gouvernementales (ONG) comme Sidaction ou Médecins sans frontières craignent qu'une éventuelle victoire de Novartis fasse jurisprudence et menace l'accès aux médicaments bon marché produits en Inde même si Novartis clame que « les brevets sauvent des vies en stimulant la recherche ».

En Inde, 9 000 demandes de brevets attendent d'être examinées. S'il leur est donné suite, la production de génériques indiens risque de diminuer, ce qui mettrait en danger la "pharmacie des pays pauvres" : l'Inde est le premier exportateur mondial de génériques, et 67 % de ses exportations sont destinées aux pays pauvres. Plus de la moitié des médicaments utilisés dans les pays en développement pour traiter les malades du sida viennent de ce pays. Cela représente 80 % des achats des organisations internationales, selon Sidaction.

La décision de la Cour suprême indienne aura des conséquences sur le prix d'autres médicaments, et pas seulement en Inde.¹³⁰

Après 7 ans de combat judiciaire acharné, Novartis perd son bras de fer contre la justice indienne. Au moment où la Haute Cour de Chennai a rejeté la contestation juridique de Novartis, la compagnie semblait aussi bien avoir perdu la bataille de l'opinion publique. Après la décision du tribunal en août, il y avait encore une possibilité pour Novartis de porter l'affaire devant l'OMC à Genève. Cependant, les représentants de l'entreprise ont vite déclaré que cela ne se produirait pas. Déplacer le cas à Genève et risquer, en plus de ça, une mauvaise publicité n'était pas une option.

Cette décision historique intervient comme un revers pour les sociétés pharmaceutiques occidentales qui tentent de gagner des parts sur le marché indien du médicament dont la croissance annuelle dépasse les 10%.¹³¹

Jusqu'à ce point, l'histoire du Glivec pourrait être considérée comme un succès pour les ONG : une opposition à Novartis sur la demande de brevet au Bureau des brevets de Chennai, des organisations de la société civile telles que MSF ayant réuni un soutien mondial contre la société, des militants qui ont donné un coup à l'image publique de Novartis longtemps avant que le dossier juridique n'ait été décidé. L'action de la filiale indienne de

¹³⁰ Julien Bouissou - Tous droits réservés (2011) Le Monde

¹³¹ La croissance du secteur pharmaceutique. November 30, 2015. <http://www.int-team.com/fr/la-croissance-du-secteur-pharmaceutique/> le 29/07/2016

Novartis a clôturé une baisse de 1,8% à la Bourse de Bombay après un plus bas de 6,8% enregistré en séance après le verdict de la Cour suprême. Mais Novartis India, filiale du groupe suisse, va continuer à déposer des demandes de brevets en Inde, comme l'a indiqué son vice-président.¹³²

Cette bataille restera comme figure d'exemple à un niveau international concernant la stratégie de perpétuation de brevet.

¹³² Global pharmaceutical markets and corporate citizenship: The case of Novartis' anti-cancer drug Glivec. Stefan Ecks University of Edinburgh. Forthcoming in *BioSocieties* 3 (2008): 165-181

Conclusion

Jusqu'à l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinases dans le traitement de la LMC, le but des thérapies se limitait à améliorer la qualité de vie des patients en induisant une rémission hématologique à l'aide de chimiothérapies. La finalité du traitement de la LMC par les inhibiteurs de tyrosine kinases est nettement plus ambitieuse : empêcher la maladie de progresser vers ses phases d'accélération et créer l'espoir d'obtenir une espérance de vie comparable à celle de la population générale du même âge. L'Imatinib a donc bouleversé la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique et constitue une véritable percée de la recherche translationnelle.

C'est le premier représentant d'un groupe important de nouveaux médicaments basés sur une profonde compréhension de la biologie moléculaire en oncologie. Sa découverte démontre la validité du concept de la thérapie ciblée sur des anomalies moléculaires dans le cancer et marque l'avènement de ce paradigme. Cette avancée a permis la clarification du rôle du gène de fusion BCR-ABL dans la LMC, une maladie qui apparaît plus complexe qu'il n'y paraît avec la coexistence de plusieurs types de cellules leucémiques : les cellules dormantes, les cellules en cycle et les cellules mutées.

Le rejet de la demande de brevet sur la forme cristalline bêta du mésylate d'Imatinib apparaît comme un profond soulagement pour les malades et les activistes du monde entier. Les enjeux derrière cette décision sont conséquents et préfigurent les prochaines décisions concernant des demandes de brevet sur de nouvelles formulations de substance connues. Ce procès, qui en réalité avait peu avoir avec l'Imatinib, mais qui visait principalement les firmes pharmaceutiques du monde entier concernant la pratique de perpétuation des brevets, est une véritable déclaration de l'Inde. Au-delà de l'Imatinib, c'est toute la question de l'accès aux soins des plus pauvres grâce aux génériques qui était en jeu. Cette décision aura des conséquences sur le prix d'autres médicaments et pas seulement en Inde.

Ce revers dépasse les frontières et est cruellement d'actualité encore maintenant. Novartis a obtenu en 2012 un brevet pour son produit phare Glivec, cette décision a écarté tous les génériques du marché colombien, lesquels étaient vendus 70% moins cher par rapport à l'original. Mais cet octroi a eu des conséquences colossales face au nombre croissant de patients atteints de la maladie puisque les dépenses publiques annuelles ont bondi à 15 millions de dollars. Le poids du coût des traitements devenant insupportable, des organisations de la société civile colombienne ont déposé en novembre 2014, une requête officielle demandant au Ministère de la santé de déclarer l'accès au Glivec « d'intérêt public ». Cette flexibilité de l'accord ADPIC permet en dernier ressort, à un tiers de fabriquer un médicament générique sans le consentement du titulaire du brevet. Cette loi prévoit toutefois qu'au préalable des négociations, en vue d'une licence volontaire, aient eu lieu. Il

faut noter que le 8 mai 2015 le Glivec a fait son entrée dans la 19ème édition de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ce qui oblige tous les Etats à y garantir l'accès aux patients. En mai 2015, la Colombie lance un ultimatum à Novartis, si celle-ci refuse d'entrer en matière sur le prix de vente de son produit, elle fera en sorte que le monopole de celle-ci soit brisé. Ne parvenant à aucune entente, le 26 Avril dernier, le dialogue se rompt et ce bras de fer débouche sur la désignation du Glivec « d'intérêt public » par le gouvernement Colombien. Un premier pas qui ouvre la voie vers l'octroi d'une licence obligatoire autorisant le retour sur le marché de médicaments génériques.

Cependant, comme l'avait indiqué Novartis dans sa réponse aux ONG le 10 mars 2011 concernant l'affaire en Inde, la grande majorité des 354 médicaments de la liste des médicaments essentiels de l'OMS n'est pas couverte par des brevets, et plus du tiers de la population mondial n'a toujours aucun accès à ces médicaments essentiels. En ce sens, le coût des médicaments génériques ne permettrait pas de résoudre le problème.

Bibliographie par genre

ARTICLES

M. W. Deininger, «Chronic myeloid leukemia : an historical perspective section of the publication ASH 50th anniversary reviews,» American society of hematology, p. 418, 2008.

P. L. e. P. Martiat, «La leucémie myéloïde chronique,» vol. vol. 24 , pp. 420-30, 2003.

Paul MK, Mukhopadhyay AK. Tyrosine kinase – Role and significance in Cancer. Int J Med Sci 2004; 1(2):101-115

Van der Geer et al.Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. Annual Review Cell Biol. 1994;10:251-337

Brian J. Druker et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med, Vol.344, No. 14. April 5, 2001

Brian J. Druker and Nicholas B. Lydon. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. The Journal of Clinical Investigation. January 2000. Volume 105. Number 1.

Brian J. Druker. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. Blood, 15 december 2008 volume 112, number 13

Molecular biology. Cancer fighter's modus operandi revealed. Marx J.: Science 289 (5486) Sept.15; 1857-9

Hagop Kantarjian et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002;346:645-52.

Stephen G. O'Brien et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003: 348:994-1004

From Druker BJ et al. N Engl J Med. (2006) 355:2408-2417.

C.Roche-Lestienne, C.Preudhomme. Mécanismes de résistance à l'imatinib mésylate. Hématologie 2006 ; 12 (spécial 5) : 11-8

Brian J. Druker, Charles L. Sawyers, Renaud Capdeville, John M. Ford, Michele Baccarani, and John M. Goldman. Chronic Myelogenous Leukemia. American Society of Hematology. 2001

Susan O'Brien et al. Chronic myelogenous Leukemia Clinical Prastice Guidalines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Volume 7 Number 9. October 2009

Huang et al . Increasing CML Prevalence. Cancer. 2012 Jun 15; 118(12): 3123–3127.

William V. Padula, Richard A. Larson, Stacie B. Dusetzina et al. . Cost-effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Strategies for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase After Generic Entry of Imatinib in the United States. JNCI J Natl Cancer Inst, 2016, Vol. 108, No. 7

OUVRAGES

Maurice Cassier, Marilena Correa, « Brevets de médicament, luttés pour l'accès et intérêt public au Brésil et en Inde », Innovations 2010/2 (n° 32), p. 109-127.

Plasseraud, Yves et Savignon, François. L'Etat et l'invention : histoire des brevets. Paris, La Documentation française, 1986.261 ,pages

CIVIL APPEAL Nos. 2706-2716 OF 2013. The supreme court of india

LANJOUW, J. O., 1997, The introduction of pharmaceutical products patents in India: heartless exploitation of the poor and suffering?, Yale University, 54 p.

A Human Rights Framework for Intellectual Property, Innovation and Access to Medicines Joo-Young Lee, Routledge,2016 page 107-121

Government of India, Ministry of Law and Justice. 2005. The Patents (Amendment) Act (http://www.patentoffice.nic.in/ipr/patent/patent_2005.pdf)

Impact of TRIPS in India: An Access to Medicines Perspective. P. Malhotra. Palgrave Macmillan 2010. P86

Global pharmaceutical markets and corporate citizenship: The case of Novartis' anti-cancer drug Glivec Stefan Ecks University of Edinburgh Forthcoming in BioSocieties 3 (2008): 165-181

Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie II, Section 5, article 27.1

Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie I, Objectifs, Article 7.

Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie I, Conventions relatives à la propriété intellectuelle, Article 2.1.

Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie I, Principes, Article 8.1.

Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie II, Section 5, Article 27.2.

Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie II, Section 5, Article 31.

IUPAC Glossaire des termes utilisés dans Medicinal Chemistry, 1998, volume CPAA 9, à la page 7

Article 25.1 of the universal declaration of human rights (UDHR) , adopted in 1948 by the General Assembly of the United Nations: "Everyone has the right to a standard of living adequate for the health of himself and of his family, including food, clothing, housing and medical care and necessary social services"

Goodman and Gilman in CPAA compilation, internal page 4

Medical Dictionary Dorland dans le volume B de Novartis, à la page 65

Mondialisation et accès aux médicaments. Perspectives sur l'Accord ADPIC de l'OMC - Série "Economie de la santé et médicaments", No. 007 (Version révisée) 1999; 118 pages

Declaration sur l'accord sur les ADPIC et la sante publique. Conférence ministérielle de l'OMC quatrième session, Doha,9-14 novembre 2001: les ADPIC.

Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle du 20 mars 1883 révisée. Article 5.A. 2)

The World Medicines Situation 2011 - Access to Essential Medicines as Part of the Right to Health (2011; 14 pages)

SITES INTERNET

Fiche d'information rédigée par les médecins de la Société Française d'Hématologie (mars 2009). http://www.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/Leucemie_myeloide_chronique2.pdf consulté le 16/09/2016

Orphanet LMC (MAJ Mai 2007). http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=521 consulté le 16/09/2016

Leucémie myéloïde chronique France. www.Lmc-France.fr consulté le 16/09/2016

Fi-lmc : France intergroupe de la leucémie myéloïde chronique, signes biologiques et bilans de la LMC. <http://www.lmc-cml.org/fr/> consulté le 25/09/2016

<http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/popupchromaber/02abweichende/mfphilahistory/01.html> consulté le 25/09/16

InfoCancer, «Leucémie myéloïde chronique, épidémiologie» MAJ 31 aout 2016. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-lymphoide-chronique/maladie/quelques-donnees-generales.html> consulté le 16/09/16

<http://www.hhmi.org/scientists/brian-j-druker> consulté le 5/08/16

Evelyn Strauss. Molecularly targeted treatments for chronic myeloid leukemia. 2009 Lasker~DeBakey Clinical Medical Research Award. <http://www.laskerfoundation.org/awards/show/molecularly-targeted-treatments-for-chronic-myeloid-leukemia/> consulté le 09/08/16

Claudia Dreifus. Researcher Behind the Drug Gleevec: conversation with Dr Brian J Druker. NY Times. Nov.2, 2009. http://www.nytimes.com/2009/11/03/science/03conv.html?_r=0 consulté le 10/08/16

Novartis how a leader in healthcare was created out of Ciba, Geigy and Sandoz <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/novartis-history.pdf> consulté le 17/08/16

<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm> consulté le 10/08/16

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp consulté le 10/08/16

http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Ehesp/Memoires/Phisp/2012/de_saunier.pdf consulté le 18/08/16

<http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-nilotinib> consulté le 18/08/16

OMS-OMPI-OMC. Promouvoir l'accès aux technologies médicales et l'innovation : Intersections entre la santé publique, la propriété intellectuelle et le commerce https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/trilatweb_f/ch4c_trilat_web_13_f.htm consulté le 06/07/2016

<https://www.novartis.com/investors/financial-data/product-sales> consulté le 17/08/16

<http://www.bms.com/ourcompany/Pages/keyfacts.aspx> consulté le 18/08/16

<https://liferaftgroup.org/2016/02/generic-imatinib-available-in-the-us/> consulté le 18/08/16

176 parties contractantes de la convention de Paris. Traités administrés par l'OMPI
http://www.wipo.int/treaties/fr/ShowResults.jsp?lang=fr&treaty_id=2 consulté le 26/07/2016

https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/pharma_ato186_f.htm le 22/07/2016

La croissance du secteur pharmaceutique. November 30, 2015. <http://www.int-team.com/fr/la-croissance-du-secteur-pharmaceutique/> le 29/07/2016

<https://themaxfoundation.org/GIPAP> consulté le 22/07/16

ARTICLES DE JOURNAL

Dr. Brian Druker, M ;D.- Hero on the hill. Sept 14.2011 <http://aboutfacemag.com/interviews/health/dr-brian-druker-m-d/> consulté le 08/08/16

Carolyn Y.Johnson. Drug beats rare cancer, all pricing logic: The cost of Gleevec continued to rise even with the introduction of competitors. The Washington post. Published Mar 20, 2016. <http://www.bendbulletin.com/opinion/4117383-151/drug-beats-rare-cancer-all-pricing-logic> consulté le 11/08/16

ZOEE LYNN TURRILL, georgetown journal of international law. Volume 44, 2013, 1556-1588
<https://www.law.georgetown.edu/academics/law-journals/gjil/recent/upload/zsx00413001555.PDF>

<http://www.forbes.com/sites#/sites/arleneweintraub/2016/03/16/generic-gleevec-will-hurt-novartis-but-save-millions-in-health-costs/#29c806a56240> consulté le 06/07/16

Exclusive marketing rights — Novartis gets stay against 6 firms P.T. Jyothi Datta
<http://www.thehindubusinessline.com/2004/01/25/stories/2004012501440100.htm> consulté le 06/07/16

Division Bench of Madras HC directs Novartis to amend GIPAP conditions in public interest. Feroz Ali, Chennai Monday, December 27, 2004

Pricing cancer drugs. P A Francis. April 20, 2005 Julien Bouissou - Tous droits réservés (2011) Le Monde

Bibliographie par ordre alphabétique

176 parties contractantes de la convention de Paris. Traités administrés par l'OMPI
http://www.wipo.int/treaties/fr/ShowResults.jsp?lang=fr&treaty_id=2 consulté le 26/07/2016

A

A Human Rights Framework for Intellectual Property, Innovation and Access to Medicines Joo-Young Lee, Routledge,2016 page 107-121

Article 25.1 of the universal declaration of human rights (UDHR) , adopted in 1948 by the General Assembly of the United Nations: "Everyone has the right to a standard of living adequate for the health of himself and of his family, including food, clothing, housing and medical care and necessary social services"

B

Brian J. Druker and Nicholas B. Lydon. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. The Journal of Clinical Investigation. January 2000. Volume 105. Number 1.

Brian J. Druker et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med, Vol.344, No. 14. April 5, 2001

Brian J. Druker, Charles L. Sawyers, Renaud Capdeville, John M. Ford, Michele Baccarani, and John M. Goldman. Chronic Myelogenous Leukemia. American Society of Hematology. 2001

Brian J. Druker. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. Blood, 15 december 2008 volume 112, number 13

C

C.Roche-Lestienne, C.Preudhomme. Mécanismes de résistance à l'imatinib mésylate. Hématologie 2006 ; 12 (spécial 5) : 11-8

Carolyn Y.Johnson. Drug beats rare cancer, all pricing logic: The cost of Gleevec continued to rise even with the introduction of competitors. The Washington post. Published Mar 20, 2016. <http://www.bendbulletin.com/opinion/4117383-151/drug-beats-rare-cancer-all-pricing-logic> consulté le 11/08/16

CIVIL APPEAL Nos. 2706-2716 OF 2013. The supreme court of india

Claudia Dreifus. Researcher Behind the Drug Gleevec: conversation with Dr Brian J Druker. NY Times. Nov.2, 2009. http://www.nytimes.com/2009/11/03/science/03conv.html?_r=0 consulté le 10/08/16

Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle du 20 mars 1883 révisée. Article 5.A. 2)

D

Declaration sur l'accord sur les ADPIC et la sante publique. Conférence ministérielle de l'OMC quatrième session, Doha,9-14 novembre 2001: les ADPIC.

Division Bench of Madras HC directs Novartis to amend GIPAP conditions in public interest. Feroz Ali, Chennai Monday, December 27, 2004

Dr. Brian Druker, M ;D.- Hero on the hill. Sept 14.2011 <http://aboutfacemag.com/interviews/health/dr-brian-druker-m-d/> consulté le 08/08/16

E

Evelyn Strauss. Molecularly targeted treatments for chronic myeloid leukemia. 2009 Lasker~DeBakey Clinical Medical Research Award. <http://www.laskerfoundation.org/awards/show/molecularly-targeted-treatments-for-chronic-myeloid-leukemia/> consulté le 09/08/16

Exclusive marketing rights — Novartis gets stay against 6 firms P.T. Jyothi Datta <http://www.thehindubusinessline.com/2004/01/25/stories/2004012501440100.htm> consulté le 06/07/16

F

Fiche d'information rédigée par les médecins de la Société Française d'Hématologie (mars 2009). http://www.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/Leucemie_myeloide_chronique2.pdf consulté le 16/09/2016

Fi-lmc : France intergroupe de la leucémie myéloïde chronique, signes biologiques et bilans de la LMC. <http://www.lmc-cml.org/fr/> consulté le 25/09/2016

From Druker BJ et al. N Engl J Med. (2006) 355:2408-2417.

G

Global pharmaceutical markets and corporate citizenship: The case of Novartis' anti-cancer drug Glivec Stefan Ecks University of Edinburgh Forthcoming in BioSocieties 3 (2008): 165-181

Goodman and Gilman in CPAA compilation, internal page 4

Government of India, Ministry of Law and Justice. 2005. The Patents (Amendment) Act (http://www.patentoffice.nic.in/ipr/patent/patent_2005.pdf)

H

Hagop Kantarjian et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leueukemia. N Engl J Med 2002;346:645-52.

http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Ehesp/Memoires/Phisp/2012/de_sauniere.pdf consulté le 18/08/16

<http://www.bms.com/ourcompany/Pages/keyfacts.aspx> consulté le 18/08/16

<http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-nilotinib> consulté le 18/08/16

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp consulté le 10/08/16

<http://www.embryology.ch/francais/kchromaber/popupchromaber/02abweichende/mfphilahistory/01.html> consulté le 25/09/16

<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm> consulté le 10/08/16

<http://www.forbes.com/sites#/sites/arneweitraub/2016/03/16/generic-gleevec-will-hurt-novartis-but-save-millions-in-health-costs/#29c806a56240> consulté le 06/07/16

<http://www.hhmi.org/scientists/brian-j-druker> consulté le 5/08/16

<https://liferaftgroup.org/2016/02/generic-imatinib-available-in-the-us/> consulté le 18/08/16

<https://themaxfoundation.org/GIPAP> consulté le 22/07/16

<https://www.novartis.com/investors/financial-data/product-sales> consulté le 17/08/16

https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/pharma_ato186_f.htm le 22/07/2016

Huang et al . Increasing CML Prevalence. Cancer. 2012 Jun 15; 118(12): 3123–3127.

I

Impact of TRIPS in India: An Access to Medicines Perspective. P. Malhotra. Palgrave Macmillan 2010. P86

InfoCancer, «Leucémie myéloïde chronique, épidémiologie» MAJ 31 août 2016. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemie-lymphoide-chronique/maladie/quelques-donnees-generales.html> consulté le 16/09/16

IUPAC Glossaire des termes utilisés dans Medicinal Chemistry, 1998, volume CPAA 9, à la page 7

J, K, L

La croissance du secteur pharmaceutique. November 30, 2015. <http://www.int-team.com/fr/la-croissance-du-secteur-pharmaceutique/> le 29/07/2016

LANJOUW, J. O., 1997, The introduction of pharmaceutical products patents in India: heartless exploitation of the poor and suffering?, Yale University, 54 p.

Leucémie myéloïde chronique France. www.Lmc-France.fr consulté le 16/09/2016

M

M. W. Deininger, «Chronic myeloid leukemia : an historical perspective section of the publication ASH 50th anniversary reviews,» American society of hematology, p. 418, 2008.

Maurice Cassier, Marilena Correa, « Brevets de médicament, luttés pour l'accès et intérêt public au Brésil et en Inde », Innovations 2010/2 (n° 32), p. 109-127.

Medical Dictionary Dorland dans le volume B de Novartis, à la page 65

Molecular biology. Cancer fighter's modus operandi revealed. Marx J.: Science 289 (5486) Sept.15; 1857-9

Mondialisation et accès aux médicaments. Perspectives sur l'Accord ADPIC de l'OMC - Série "Economie de la santé et médicaments", No. 007 (Version révisée) 1999; 118 pages

N

Novartis how a leader in healthcare was created out of Ciba, Geigy and Sandoz <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/novartis-history.pdf> consulté le 17/08/16

O

OMS-OMPI-OMC. Promouvoir l'accès aux technologies médicales et l'innovation : Intersections entre la santé publique, la propriété intellectuelle et le commerce https://www.wto.org/french/tratop_f/trips_f/trilatweb_f/ch4c_trilat_web_13_f.htm consulté le 06/07/2016

Orphanet LMC (MAJ Mai 2007). http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=521 consulté le 16/09/2016

P

P. L. e. P. Martiat, «La leucémie myéloïde chronique,» vol. vol. 24 , pp. 420-30, 2003.

Paul MK, Mukhopadhyay AK. Tyrosine kinase – Role and significance in Cancer. Int J Med Sci 2004; 1(2):101-115

Plasseraud, Yves et Savignon, François. L'Etat et l'invention : histoire des brevets. Paris, La Documentation française, 1986.261 ,pages

Pricing cancer drugs. P A Francis. April 20, 2005 Julien Bouissou - Tous droits réservés (2011) Le Monde

Q, R, S

Stephen G. O'Brien et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003: 348:994-1004

Susan O'Brien et al. Chronic myelogenous Leukemia Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Volume 7 Number 9. October 2009

T

Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie II, Section 5, article 27.1

Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie I, Objectifs, Article 7.

Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie I, Conventions relatives à la propriété intellectuelle, Article 2.1.

Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie I, Principes, Article 8.1.

Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie II, Section 5, Article 27.2.

Texte Légal Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce. Partie II, Section 5, Article 31.

The World Medicines Situation 2011 - Access to Essential Medicines as Part of the Right to Health (2011; 14 pages)

U, V

Van der Geer et al. Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. Annual Review Cell Biol. 1994;10:251-337

W

William V. Padula, Richard A. Larson, Stacie B. Dusetzina et al. . Cost-effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Strategies for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase After Generic Entry of Imatinib in the United States. JNCI J Natl Cancer Inst, 2016, Vol. 108, No. 7

X, Y, Z

ZOEE LYNN TURRILL, *georgetown journal of international law*. Volume 44, 2013, 1556-1588
<https://www.law.georgetown.edu/academics/law-journals/gjil/recent/upload/zsx00413001555.PDF>

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016/2017

Nom : Govaert
Prénom : Marie

Titre de la thèse : Imatinib : les débuts de la thérapie ciblée en oncologie
Bataille juridique autour de son brevet en Inde

Mots-clés : Leucémie myéloïde chronique, Glivec, Imatinib mésylate, Thérapie ciblée, Jurisprudence, Brevet, Propriété intellectuelle, ADPIC

Résumé :

Jusqu'à l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinases dans le traitement de la Leucémie myéloïde chronique, le but des thérapies se limitait à améliorer la qualité de vie des patients en induisant une rémission hématologique à l'aide de chimiothérapies. L'Imatinib Glivec® est le premier représentant d'un groupe important de nouveaux médicaments basés sur une profonde compréhension de la biologie moléculaire en oncologie : les inhibiteurs de tyrosine kinase. La validité du brevet portant sur la forme bêta-cristalline du mésylate d'Imatinib a fait l'objet d'un litige notamment en Inde où la Cour Suprême de l'Inde a rejeté la demande de brevet de Novartis en arguant qu'elle ne satisfait pas toutes les conditions de brevetabilité. Au-delà du Glivec, c'est toute la question de l'accès aux soins des plus pauvres grâce aux génériques qui est en jeu.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur André Tartar, Professeur de Chimie Organique, Université Lille 2.

Assesseur(s) : Monsieur le Professeur Eric Sergheraert, Professeur de Droit et économie Pharmaceutique, Université de Lille 2.

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur le Docteur Jacques Dufour, Généraliste, Lille.